FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1917 — THÈSE — N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Albert PEYRON

Né à La Chapelle-en-Vercors (Drôme), le 8 octobre 1884,
Médecin aide-major de réserve au 224e régiment d'infanterie.

LE PARAGANGLIOME SURRÉNAL

Président : M. PRENANT, professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1
—
1917

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen	M. N...
Assesseur	M. G. POUCHET.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomis topographique	BROCA,
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie. Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	N...
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	N...
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. N... GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	N...
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUÉNU. N... HARTMANN.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BAR. COUVELAIRE. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN.

Agrégés en exercice :

MM. ALGLAVE	MM. GUILLAIN	MM. LÉRI	MM. ROUSSY
BERNARD	JEANNIN	LOEPER	ROUVIÈRE
BRANCA	JOUSSET (A.)	MAILLARD	SAUVAGE
BRUMPT	LABBÉ (Henri)	MOCQUOT	SCHWARTZ (A.)
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LANGLOIS	NICLOUX	TANON
CHAMPY	LECÈNE	NOBÉCOURT	TERRIEN
CHEVASSU	LEMIERRE	OKINCZYC	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	OMBREDANNE	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY	ZIMMERN
GRÉGOIRE	LEREBOULLET	RETTERER	
GUÉNIOT		RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A CEUX QUI NOUS ONT DONNÉ LEUR AMITIÉ
OU PRÊTÉ LEUR APPUI

A Monsieur Émile LOUBET
ANCIEN PRÉSIDENT DE LA RÉPUBLIQUE

ET

A Monsieur Émile ROUX
DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

En témoignage de respect et de profonde gratitude pour leur constante sollicitude à notre égard.

A NOTRE EXCELLENT MAÎTRE, Monsieur ALEZAIS
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Qui nous donna les premières idées directrices.

A. PEYRON

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PRENANT

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BORREL

DE L'INSTITUT PASTEUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DESGREZ

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'AVANCEMENT DES SCIENCES

ET

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DELBET

VICE-PRÉSIDENT DE L'ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU CANCER

Qui nous ont témoigné leur confiance en encourageant nos recherches.

A. PEYRON

A Monsieur le Docteur MENETRIER

MÉDECIN DES HÔPITAUX, PROFESSEUR AGRÉGÉ DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE,
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A Monsieur le Docteur BRAULT

MÉDECIN DES HÔPITAUX, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Qui ont bien voulu s'intéresser à nos recherches
et nous donner d'utiles conseils.

A Monsieur le Professeur BARRIER

PROFESSEUR A L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A Monsieur le Professeur PETIT

PROFESSEUR A L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Remerciements.

A Monsieur le Médecin-Principal HAZARD

MÉDECIN DIVISIONNAIRE

A Monsieur le Lieutenant-Colonel MONDANGE

COMMANDANT LE 224e RÉGIMENT D'INFANTERIE

A Monsieur le Commandant FRAISSE

DU 6e BATAILLON DU 224e RÉGIMENT D'INFANTERIE

A Monsieur le Docteur MALMONTET

MÉDECIN-CHEF DU 224e RÉGIMENT D'INFANTERIE

A TOUS NOS CAMARADES
DU 224e RÉGIMENT D'INFANTERIE

AUX MÉDECINS ET BRANCARDIERS
DU 224e RÉGIMENT D'INFANTERIE

MORTS POUR LE SALUT DES BLESSÉS

A. PEYRON

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER

ET EN PARTICULIER

A Messieurs les Professeurs MOURET,
DE ROUVILLE,
RAUZIER
HAMELIN (*In memoriam*).

Hommage du candidat au concours d'internat de 1908.

A Monsieur CALVET

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE CLERMONT-FERRAND

A PEYRON (*Scolarité*).

MONTPELLIER

Externe des hôpitaux (n° 3, concours 1903),
Aide d'anatomie (concours 1904),
Interne des hôpitaux (n° 2, concours 1908),
Prosecteur d'anatomie (concours 1911).

PARIS

Aide-préparateur aux travaux pratiques d'histologie, 1913,
Attaché à l'Institut Pasteur, 1913.

RÉCOMPENSES

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Portal, 1913) avec M. ALEZAIS (Prix Monbinne, 1913).

INTRODUCTION

Nous présentons à nos juges une thèse de guerre, en leur demandant d'y voir seulement un diplôme d'aptitude au grade d'aide-major titulaire, exigé par les règlements militaires.

Après notre internat et notre prosectorat achevés à la Faculté de Médecine de Montpellier, nous sommes venu demander, en 1913, à l'Université de Paris des éléments de perfectionnement et de direction scientifiques.

M. le professeur Prenant, en nous confiant immédiatement les fonctions, si intéressantes dans leur cadre restreint, d'aide-préparateur aux travaux pratiques d'histologie, a permis à nos préférences de se fixer. L'enseignement de l'histologie, tel qu'il le dirige au point de vue didactique et qu'il a contribué à orienter par les travaux sortis de son laboratoire, nous semble constituer un élément indispensable aux méthodes de la biologie expérimentale.

C'est pourquoi nous aurions voulu présenter comme thèse inaugurale l'ensemble et surtout la liaison de nos recherches sur les paraganglions, entreprises en 1905 et reprises en 1913 sur une base nouvelle.

Malheureusement, l'état de guerre nous empêchant de réaliser le plan primitivement conçu, nous nous bornons à

détacher un chapitre de notre travail qui vise un point à la vérité nouveau et important de la micrographie des surrénales : l'histogénèse des tumeurs de leur substance chromaffine.

L'iconographie de ce mémoire sera d'ailleurs incomplète ; les divers clichés de notre mémoire de 1912 n'ont pu, à la dernière heure, être retrouvés et une série de documents histologiques nouveaux n'a pu être figurée. Enfin, la dernière semaine de mai qui devait nous servir à achever notre description, a été particulièrement dure pour notre régiment et surtout pour le service médical. Notre camarade, l'aide-major de Pontich, externe des hôpitaux de Paris, un médecin auxiliaire et treize brancardiers ont été écrasés dans le poste de secours voisin par un obus lourd qui a fait, en outre, une dizaine de blessés.

Le service médical du régiment, qui nous était alors confié, par intérim, a dû être maintenu et réorganisé d'urgence dans des circonstances critiques d'une actualité certainement plus pressante que l'étude de nos tumeurs.

Aussi, nous espérons qu'on voudra accorder quelque bienveillance à un travail de micrographie qui a dû être rédigé principalement d'après des souvenirs et limité aux points essentiels. Les parties du sujet qui ont été seulement effleurées seront d'ailleurs reprises ultérieurement.

En achevant ce manuscrit, notre pensée s'est reportée au petit laboratoire de prosecteur de la Faculté de Médecine de Montpellier où nous avons passé tant de belles heures d'étude dans l'ombre et la paix de la cathédrale de Saint-Pierre.

Les bons offices des professeurs d'anatomie (P. Gilis) et de médecine opératoire (M. Soubeyran) nous avaient permis d'en faire un laboratoire d'histologie. Et c'est de là que sont sortis l'idée directrice et les éléments essentiels d'un programme de recherches que nous espérons mener à bonne fin grâce aux enseignements et aux appuis que nous avons trouvés à Paris auprès de maîtres éminents.

Nous adressons un souvenir aux camarades du Comité de

l'Association générale des Etudiants de Montpellier morts dans cette guerre : notre prédécesseur Pasquet, notre successeur Pénillet, à la présidence de l'Association, tous deux tués dès le début et suivis par tant d'autres. Cette disparition irréparable des élites n'est que trop faite pour inspirer aux Français clairvoyants une inquiétude légitime pour l'avenir intellectuel de notre pays.

Nous garderons surtout de la Faculté de Médecine de Montpellier le souvenir de nos premières études anatomiques, elles ont été décisives pour notre orientation actuelle et furent faites sous les auspices de maîtres consciencieux, qui nous apprirent à aimer leur science. Nous avons eu par la suite le regret de nous séparer d'eux sur des questions d'ordre administratif et secondaire comme celle du cumul des fonctions d'interne et de prosecteur que nous estimions légitime aussi bien en droit que par les précédents. Mais ceci ne saurait rien enlever à notre gratitude pour tous ceux dont les enseignements nous ont imposé notre voie.

Durant nos années d'internat, nous avons pu apprécier à la Maternité la haute conscience de M. le professeur Vallois; à la clinique médicale de l'hôpital suburbain l'enseignement clinique si précis, si utile et si fécond de notre maître M. Rauzier; à l'Hôpital général, nous avons pu continuer nos recherches particulières au laboratoire de la belle clinique ophtalmologique si remarquablement organisée par M. le professeur Truc auquel nous devons d'utiles conseils.

Enfin, nous prions M. le professeur Vire et M. le professeur Forgues de recevoir l'expression de tout notre respect.

Ici également nous devons exprimer notre gratitude à tous les camarades qui, durant nos concours, nous assistèrent de leur dévouement, Mosnier, Bru, Picheire, Pagès, Peyronnard et d'autres dont les noms nous échappent.

Tous ceux, maîtres et amis, qui durant nos études à Mont-

pellier nous ont témoigné de l'intérêt, peuvent être assurés que nous conserverons leur souvenir.

A la Faculté de Médecine de Paris, notre première année (1913-1914) fut consacrée à l'organisation de nos fonctions aux travaux pratiques d'histologie. Nous remercions M. le professeur Prenant qui voulut bien nous faire confiance ; M. le professeur agrégé Mulon, auprès duquel nous avons toujours trouvé d'excellents conseils, a droit également à notre gratitude.

A nos maîtres des Facultés de Sciences de Montpellier et de Paris nous devons également des remerciements. Nous n'oublierons pas la bienveillance particulière que nous témoignèrent MM. Curie et Delage (Montpellier), M. Calvet, aujourd'hui à Clermont-Ferrand, M. Robert, chef des travaux de zoologie à la Sorbonne.

Enfin, l'état de guerre nous impose un dernier devoir à remplir, celui de dire à nos chefs et à nos camarades du 224ᵉ d'infanterie tout ce que nous leur devons.

Médecin auxiliaire au début de la campagne, il nous est arrivé comme à beaucoup de nos camarades, anciens internes des hôpitaux, de ne pas toujours rencontrer des conditions favorables pour remplir le double devoir de soldat et de médecin qui nous incombe. Nous avons pu ensuite obtenir d'être affecté au 224ᵉ régiment d'infanterie. Nous y avons trouvé auprès de chefs éminents : les commandants Grisez et Fraisse, le lieutenant-colonel Mondange, l'appui indispensable à l'aide-major de bataillon pour remplir le rôle moral si important qui lui est dévolu. Il nous est particulièrement agréable de souligner ici la grande sollicitude avec laquelle le médecin-chef du régiment, le Dʳ Malmontet, dirige son service et l'esprit de camaraderie qu'il contribue à faire régner parmi les aides-majors et les médecins auxiliaires.

Les jours et les nuits pénibles, et les heures de danger, créent, entre tous ceux, officiers ou soldats, qui les vécurent en commun, une solidarité puissante. Il faut espérer que ces liens seront maintenus après la guerre, de même que devra être

gardé le souvenir des actes innombrables de dévouement et de sacrifice que chacun de nous a vus autour de lui.

Les uns et les autres rappelleront que l'abnégation et l'esprit de sacrifice gardent leur valeur, en dépit du matérialisme avoué de quelques-uns de nos contemporains, et de l'hypocrisie de certains autres qui excellent à les louer plutôt qu'à les mettre en pratique.

LE

PARAGANGLIOME SURRÉNAL

Nous nous proposons de reprendre ici, en la complétant, l'étude des tumeurs du paraganglion surrénal, à laquelle nous avions consacré, en 1912, avec M. Alezais, un mémoire préliminaire. Nous avons pu, depuis lors, recueillir, chez le cheval, quelques nouveaux cas de tumeurs de la médullaire, dont la plupart proviennent des abattoirs de Vaugirard. D'autre part, M. le professeur Petit (d'Alfort), avec son obligeance coutumière, nous a remis une tumeur surrénale de mouton et de nombreux fragments d'une tumeur surrénale maligne de cheval. Cette dernière, qui s'était accompagnée de métastases multiples, a présenté, pour notre étude, un intérêt documentaire de premier ordre.

La micrographie des tumeurs du paraganglion surrénal est intéressante à tous les égards. Il s'agit d'une morphologie néoplasique nouvelle peu ou pas étudiée jusqu'ici ; une étude systématique préalable, basée sur une anatomo-pathologie précise, est évidemment nécessaire, ici comme dans toute la question du cancer, pour éclairer les investigations ultérieures. D'autre part, la pathologie générale des glandes endocrines, qui a vu son domaine s'étendre considérablement dans ces dernières années, hésite sur la plupart des multiples syndromes d'hyper-, d'hypo- ou même de parasécrétion qui lui ont été proposés, et dont l'individualisation reste, en effet, douteuse en l'absence de documents histologiques précis. Elle peut attendre du développement de nos connaissances sur les tumeurs des divers épithé-

liums endocrines de nouvelles précisions en même temps que des hypothèses de travail.

La vascularisation de ces néoplasies, leurs modalités de sécrétion et d'excrétion, plus ou moins rapprochées de l'état normal, leurs variations quantitatives, la valeur fonctionnelle de leurs métastases, constituent autant d'éléments fondamentaux pour l'étude de leur physio-pathologie.

CHAPITRE PREMIER

LA RÉACTION CHROMAFFINE

ET L'HISTOIRE ANATOMIQUE DES PARAGANGLIONS

Nous ne présenterons pas ici un historique détaillé, mais simplement quelques éléments nécessaires à la liaison des données acquises comme à la compréhension de celles qui vont suivre.

Henle 1865), plongeant des capsules surrénales humaines dans des solutions de bichromate de potasse, avait noté que leur partie médullaire gardait une coloration brune, et il avait pu la rapporter aux éléments propres de cette substance. Cette réaction qui a reçu, dans la suite, les noms variables de chromophile (Stilling), chromaffine (Kohn), pheochrome (Poll) n'est plus considérée aujourd'hui comme rigoureusement spécifique au point de vue histologique; on sait qu'elle n'appartient pas exclusivement aux éléments cellulaires des paraganglions; mais elle n'en garde pas moins une valeur décisive pour différencier les cellules à adrénaline des cellules à cholestérine, ainsi que des cellules nerveuses en cours d'évolution.

C'est donc à Henle qu'il convient de rapporter la découverte d'une précieuse méthode d'investigation, qui allait bientôt permettre de soupçonner et de caractériser les formations analogues disséminées sur le territoire du système nerveux sympathique.

Eberth, peu après, retrouvait la réaction dans les surrénales des amphibiens, des reptiles et des oiseaux.

En 1872, S. Mayer réussit à la déceler — notion fondamentale, — en dehors du tissu surrénal au niveau d'éléments cellulaires disséminés parmi les branches du sympathique abdominal des amphibiens et des reptiles. Dans la suite, Rabl (1891), et surtout Kose (1902) précisent la topographie et la cytologie des cellules chromaffines dans les ganglions sympathiques des oiseaux.

Enfin, chez les mammifères, Stilling (1892-1898), observant la chromophilie des éléments de la glande carotidienne, les assimilait le premier aux éléments de la médullaire surrénale. C'est donc à lui que revient le mérite d'avoir soupçonné, le premier, la nature glandulaire des corpuscules annexés au système nerveux sympathique.

Néanmoins, c'est à un autre histologiste, Kohn, qu'il faut rapporter l'honneur

d'avoir, par une série de longs travaux, définitivement établi, dans son extension actuelle, la notion morphologique des paraganglions, et de l'avoir surtout appuyée sur une base embryologique précise.

Kohn a observé la présence tant dans les ganglions spinaux que dans le sympathique d'éléments cellulaires de très faibles dimensions : les neurocytes. Ces neurocytes, qui dans le ganglion spinal engendrent les cellulaires ganglionnaires, se multiplient activement dans le sympathique pour constituer les sympathogonies. Ces derniers éléments, par leurs différenciations ultérieures, engendrent à la fois les cellules mères des ganglions sympathiques et celles des futures cellules chromaffines. Ces dernières demeurent disséminées au milieu des éléments nerveux, ou, au contraire, sortent des limites de l'ébauche nerveuse originelle pour demeurer à son voisinage. Ainsi se constituent les paraganglions qu'on peut observer chez les mammifères, sur tout le trajet du sympathique, entre le crâne et la région coccygienne, mais particulièrement denses et nombreux dans la région de l'aorte abdominale. L'un d'eux, à la suite de sa pénétration dans l'ébauche du cortex surrénal, est destiné à former la substance médullaire.

Il convient de noter ici le point de vue spécial auquel s'était placé primitivement Kohn, et qui l'avait conduit à une conception plutôt erronée. L'histologiste allemand, dont les recherches avaient eu pour point de départ l'existence, dans les ganglions sympathiques, d'éléments chromaffines isolés, de forme irrégulière ou étoilée, avait été porté à considérer le « chromaffine Gewebe » dans son ensemble, comme une émanation sympathique de type spécial, plutôt nerveux qu'épithélial (1).

Au contraire, sa nature épithélio-glandulaire, déjà entrevue par Stilling, devait résulter, comme on le verra plus loin, des recherches fondamentales de Grynfeltt, en particulier de la découverte par cet auteur de la granulation chromaffine. D'autre part, il semble bien que Kohn ait rangé, sans preuve suffisante, parmi les paraganglions des mammifères, la glandule tympanique et le glomus coccygien.

Nous ne croyons pas qu'une démonstration de la chromaffinité de la glandule tympanique ait jamais été apportée ; et en ce qui concerne le glomus coccygien, nous sommes en mesure d'affirmer que Kohn s'est trompé et que ce bourrelet artério-veineux n'a aucun lien génétique avec le sympathique.

Quoi qu'il en soit, la conception actuelle des paraganglions est celle d'un système de glandules endocrines, développé sur le territoire du système nerveux sympathique et dont l'activité fonctionnelle se manifeste par la sécrétion de l'adrénaline.

Chez les poissons, les paraganglions (corps suprarénaux des sélaciens) demeurent indépendants des corps interrénaux homologues du cortex surrénal.

Chez les batraciens, les reptiles et les oiseaux, les formations des deux séries se fusionnent pour constituer la capsule surrénale. Chez les mammifères, l'organisation de cette dernière devient particulièrement complexe et se traduit par une disposition spéciale du système vasculaire : le paraganglion surrénal est interposé sur le courant sanguin surrénal, en aval des travées endothéliales du cortex cholestérinogène ; son système veineux (capillaires sinusoïdaux et veine centrale musculaire) joue vis-à-vis de celui du cortex le rôle d'un drain collecteur ; il est donc permis de supposer, à la

(1) Kohn, Die Paraganglien. *Archiv für mikroskopische Anatomie*, 1903.

suite de Mulon, que la cellule adrénalinogène utilise peut-être pour son fonctionnement la sécrétion ou les déchets de la cellule à cholestérine.

Les autres paraganglions lombaires, en particulier l'organe de Zuckerkandl qui ne contractent pas de connexions avec les cellules à cholestérine sont destinés à disparaître, dans les premiers mois qui suivent la naissance; par contre, au niveau du sympathique cervical, le paraganglion carotidien persiste chez l'adulte et garde une activité physiologique plus ou moins marquée suivant l'animal envisagé (recherches de Mulon sur le cheval). Ajoutons enfin le paraganglion cardiaque, qui se retrouve chez l'homme comme chez les autres mammifères, et qui se relie probablement au paraganglion carotidien par une série de nodules secondaires (1). Le caractère fonctionnel général qui unit ces diverses glandules disséminées dans le sympathique, et qui confère à leur système une individualité remarquable, est la sécrétion de l'adrénaline, douée d'une action sur le système sympathique de la fibre musculaire lisse. C'est en raison de ses propriétés réductrices puissantes, que l'adrénaline précipite en brun les solutions de sels chromiques. Il est intéressant de constater que cette précieuse réaction chromaffine, qui a éclairé toute l'étude morphologique des paraganglions, exprime en même temps une de leurs propriétés essentielles.

1. Tainci. Le système chromaffine cardio-cervical chez quelques Sauriens. *Archivio italiani di Anatomia*, 1913.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES

En 1903, durant notre adjuvat d'anatomie à la Faculté de Médecine de Montpellier, notre attention fut attirée sur un organe nouveau que Zuckerkandl venait de découvrir dans le tissu cellulaire de la région cœliaque et dont il avait fait la description au XV[e] Congrès de l'Anatomische Gesellschaft, à Bonn, sous le nom de *Nebenorgan des Sympathicus* (1901).

Peu après, cet organe parasympathique de Zuckerkandl avait été l'objet d'une étude histologique de MM. Bonnamour et Pinatelle, faite au Laboratoire d'Histologie de Lyon, en 1902 (1). Les auteurs, après étude d'un matériel provenant d'autopsies (fœtus et nouveau-nés), y virent un organe spécial ne rappelant en rien ni le cortex ni la substance médullaire des surrénales, « *organe spécial, disaient-ils, dont la structure fine, les fonctions, et même l'anatomie comparée sont encore inconnues et demandent de nouvelles recherches* ».

En 1905-1906, durant notre séjour militaire à Marseille, M. le professeur Alezais, qui avait bien voulu nous ouvrir son laboratoire, nous engagea à étudier le développement de cet organe en corrélation avec celui des paraganglions dont la notion venait d'être développée par Kohn. Les recherches en collaboration effectuées sous sa direction nous permirent de constater la chromaffinité de l'organe qui avait été méconnue

(1) Bonnamour et Pinatelle, Note sur l'organe parasympathique de Zuckerkandl. *Bibliographie anatomique*, 1902.

par Bonnamour et Pinatelle et de préciser son embryologie topographique en particulier chez le chien (1).

L'erreur des histologistes lyonnais résultait évidemment du choix de leur matériel qui était particulièrement défavorable à la recherche de la réaction chromaffine.

Cette étude préliminaire avait pu nous convaincre que certains points de la morphologie des paraganglions, en particulier la délimitation exacte du groupe chez les mammifères, appelaient de nouvelles précisions; d'autre part, l'anatomo-pathologie générale des capsules surrénales devait également être reprise d'après la dualité de leur origine. C'est ainsi que nous fûmes amené successivement à apporter la notion et les caractères généraux des tumeurs des paraganglions (2), à constituer le groupe de paragangliomes carotidiens (3) à l'aide de tumeurs confondues jusqu'alors avec les sarcomes, les endopérithéliomes, ou les branchiomes; et celui des paragangliomes surrénaux qui fait l'objet de notre nouveau travail (4).

Notre mémoire préliminaire de 1912 résumait également le résultat de nos premières recherches sur les vacuoles, les enclaves et le cycle histo-physiologique des cellules chromaffines.

En allant ainsi de la morphologie normale à la morphologie néoplasique, nous avions soupçonné l'existence de tumeurs à dispositions neuro-embryonnaires, provenant des éléments générateurs des paraganglions (5); nous avons pu, dans la

(1) Alezais et Peyron, L'organe parasympathique de Zuckerkandl chez le jeune chien. Réunion biologique de Marseille, in *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1906.

Idem, Sur le développement des paraganglions lombaires. *Ibid.*, 1907.

(2) Alezais et Peyron, Un nouveau groupe de tumeurs épithéliales : les paragangliomes. Réunion biologique de Marseille, in *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1908.

(3) Alezais et Peyron, Histogénèse des paragangliomes carotidiens. *Association française pour l'étude du cancer* (avec 24 figures), 1911.

(4) Alezais et Peyron, Le paraganglione surrénal. *Association française pour l'étude du cancer* (avec 17 figures), 1912.

Idem, Sur la cytologie de la cellule chromaffine dans les paragangliomes surrénaux. Réunion biologique de Marseille, in *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, juillet 1910.

Idem, Les vacuoles et les enclaves de cellules chromaffines. *Ibid.*, mars 1911.

Idem, Sur une tendance évolutive fréquente dans les paragangliomes surrénaux. *Ibid.*, 25 avril 1911.

(5) Alezais et Peyron, Les tumeurs dites gliomateuses des capsules surrénales. Réunion biologique de Marseille, in *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 1907.

suite, constituer ce groupe de sympathomes embryonnaires et parasympathomes, successivement pour le paraganglion surrénal (1) et pour le paraganglion carotidien (2).

Il reste, pour compléter la série, le groupe plus nombreux des cortico-surrénalomes; les documents histologiques qui s'y rapportent seront publiés ultérieurement.

Cette anatomo-pathologie des tumeurs surrénales était nettement favorable à la conception dualiste : nous avons pu l'appuyer, d'autre part, à l'aide de quelques cas rares mais probants de lésions localisées à l'une des deux substances (3).

En ce qui concerne la délimitation du groupe des paraganglions des mammifères, la détermination morphologique de la nature de la glande tympanique reste incertaine. Par contre, nous avons pu faire, au sujet de la glande coccygienne de Luschka, un ensemble d'observations, nettement contraire aux conclusions de Jakobsson et de Kohn sur le lien génétique de cet organe avec le sympathique. Le glomus coccygien représente un simple bourrelet artério-veineux, pulsatile, tendu entre l'artère et la veine sacrée moyenne; les tumeurs qui lui avaient été rapportées au titre de périthéliomes sont, en réalité, des neuro-épithéliomes, provenant des vestiges médullaires coccygiens (4).

(1) Alezais et Peyron, Les parasympathomes de la capsule surrénale et l'histogénèse des sympathomes embryonnaires. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, fascicule complémentaire de 1912 (avec 24 figures).

(2) Alezais et Peyron, Les parasympathomes carotidiens. *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer* (mémoire en impression en avril 1914).

(3) Alezais et Peyron, Aplasie des paraganglions surrénaux et lombaires chez un anencéphale. Réunion biologique de Marseille, in *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, novembre 1909.

Pezet et Peyron, Lésion dégénérative localisée au cortex surrénal chez une aliénée. *Ibid.*, juillet 1910.

(4) Alezais et Peyron, Les tumeurs dites de la glande de Luschka et leur histogénèse aux dépens du vestige du segment caudal de la moelle épinière. Association française pour l'avancement des Sciences, Congrès de Nîmes, 1912, in *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*, fascicule complémentaire de 1912 (avec 29 figures).

CHAPITRE III

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES TUMEURS SURRÉNALES

L'étude des néoplasies surrénales est particulièrement favorable pour mettre en évidence la valeur décisive des données embryologiques dans l'histogénèse des cancers et le problème de leur origine.

C'est à la confusion, si longtemps maintenue dans l'embryologie des surrénales, qu'on doit attribuer l'incertitude dont les travaux récents sur les tumeurs de ces organes portaient encore la trace.

Les auteurs les mieux avertis avaient reconnu cette difficulté :

« *Le développement de la capsule surrénale, disait Lecène* (1) *en 1904, n'est pas encore connu d'une façon définitive et l'ancienne opinion de Balfour qui admettait une origine distincte pour la substance corticale* (*mésodermique*) *et la substance médullaire* (*ectodermique*) *n'est plus admise par tous ; aussi ne pouvons-nous en tirer aucune déduction pour la classification des tumeurs de cet organe.* »

Pilliet, guidé par l'idée théorique de l'origine vasculaire du sarcome, admettait que les tumeurs épithéliales se développaient plutôt aux dépens de la corticale et les sarcomes plutôt aux dépens de la médullaire qui est plus riche en vaisseaux (2).

(1) Lecène, Les tumeurs des capsules surrénales, in *Travaux de chirurgie anatomo-clinique*, de Hartmann, t. II, 1904.

(2) Pilliet, *Bulletin de la Société anatomique*, 1888-89-92.

Wooley (1) décrivit, sous le nom de mésothéliome, un cas intéressant de tumeur surrénale épithéliale qui lui paraissait présenter simultanément une prolifération conjonctive et il chercha à rattacher cette double tendance évolutive à l'origine mésodermique de la glande surrénale.

Dès le début de nos recherches sur les paraganglions, en 1906, il nous parut possible d'apporter sur ce point d'anatomo-pathologie une opinion dualiste et des descriptions plus précises : elles s'appuyaient sur une série de recherches embryologiques concordantes effectuées par plusieurs auteurs, sur celles, plus récentes, de Soulier, et enfin, sur nos propres recherches de vérification limitées au point particulier de l'organe de Zuckerkandl.

Les faits suivants pouvaient être considérés comme acquis à cette date :

1° Les deux substances corticale et médullaire se constituent aux dépens d'ébauches embryonnaires distinctes.

2° L'ébauche de la substance corticale provient de l'épaississement de l'épithélium cœlomique qui apparaît de très bonne heure peu après le pronephros. Une série de massifs épithéliaux d'aspect éosinophile se forment au voisinage de l'aorte et de la racine du mésentère, près de l'épithélium germinatif, mais toujours distincts de lui et parfois précédant son apparition.

3° Beaucoup plus tardive que la corticale dans son organisation, la substance médullaire se constitue aux dépens d'éléments embryonnaires qui se rattachent au système grand sympathique et qui évoluent vers le type glandulaire. Cette ébauche, primitivement commune avec les paraganglions lombaires, affecte dans son ensemble, comme nous l'avons indiqué, la forme d'un Y dont les branches supérieures atteignent le bord interne des capsules surrénales en passant entre l'artère et la veine rénale de chaque côté.

Simplement accolée au cortex, elle gagne ensuite progressivement le centre de la glande. Les tractus ou filets irrégulièrement anastomosés de l'ébauche sympathique dissocient les cordons primitifs du cortex. La pénétration des éléments parasympathiques vers le centre de la glande et la transformation en cellules de la médullaire continue bien après la naissance, alors que la substance corticale a atteint depuis longtemps son organisation définitive.

Ces diverses notions embryologiques peuvent être considérées aujourd'hui comme confirmées, en dépit de quelques

(1) Wooley. Primarencarcinomatoider tumor (Mesotheliom) der Nebennieren mit Sarcomatosenmetastasen. *Virchow's Archiv für pathologische Anatomie*, 1903.

travaux divergents, dont certains très récents sont venus tout remettre en question.

Sans revenir ici sur une discussion qui sortirait du cadre de notre sujet, il convient de signaler les recherches ou les conclusions qui ont pu être plus particulièrement le point de départ d'opinions anatomo-pathologiques erronées.

Ainsi, pour Gottschau, les deux substances naissaient d'une formation mésodermique initiale et ne se différenciaient que tardivement à la fin de la période fœtale. Cette formation initiale dérivait elle-même du mésenchyme contigu aux parois veineuses (veine cave). Un peu avant la naissance, des cordons épithéliaux se détachaient de la périphérie du cortex et migraient vers la région centrale pour former la médullaire. L'évolution se continuait chez l'adulte de telle sorte que la périphérie de la surrénale était le siège d'une néoformation continuelle, tandis que, dans la médullaire, s'effectuait une destruction permanente d'éléments destinés à se perdre dans le sang de la veine centrale. Gottschau reconnaissait ainsi quatre zones dans la surrénale, bulbeuse, germinative, fasciculée, consomptive ; celle-ci correspondant à la médullaire et à la réticulée réunies.

L'inexactitude de ce schéma est démontrée non seulement par l'embryologie, mais encore par une série de faits anatomo-pathologiques sur lesquels nous avons attiré l'attention tels que l'aplasie limitée à la substance médullaire (anencéphales) et la dégénération totale du cortex, au cours d'un processus chronique avec médullaire intacte ou même hyperplasiée. Le cycle évolutif de Gottschau peut être maintenu surtout si l'on admet, comme nous l'acceptons volontiers, le rôle régénérateur de la glomérulée, mais il doit manifestement être limité à la substance réticulée.

Un travail récent d'Ameuille (1) confirme bien, comme nous le disons plus haut, que toute erreur embryologique a sa contre-partie en anatomo-pathologie.

« En considérant, dit cet auteur, combien facilement chez le cheval comme chez l'homme, les cellules de la médullaire

(1) Ameuille, Cancer des capsules surrénales. *Association française pour l'étude du cancer*, mai 1911.

prennent les caractères de celles de la corticale, et *vice versa*, on peut se demander s'il est bien indispensable de préciser autant le point de départ des tumeurs qui naissent dans la surrénale. »

Nous ne croyons pas devoir nous arrêter à cette assertion d'Ameuille qui eût gagné à être appuyée par son auteur sur des arguments histologiques, surtout en ce qui concerne la prétendue facilité de la transformation « chez le cheval comme chez l'homme » !

Nous continuons à penser que la recherche du point de départ des tumeurs surrénales est d'autant plus importante qu'elle se rattache à la question fondamentale de l'origine et de la topographie de l'adrénaline.

Contrairement aux vues de certains auteurs (Abelous, Soulié et Toujan), nous pensons que la médullaire est seule adrénalinogène ; les tumeurs, selon leur provenance, seront ainsi cholestérinogènes ou adrénalinogènes.

L'hypothèse embryologique d'un blastème unique, soutenue primitivement par les embryologistes tels que Remack, Valenti, Janosik et Aichel, a été reprise plus récemment par Roud (1903) chez la souris; mais c'est surtout le travail de Colson (1) qui est venu remettre en question la notion du dualisme. Colson a étudié, après fixations osmiques, l'histogénèse de la capsule surrénale de l'embryon de la chauve-souris, et son travail a été effectué, au laboratoire de van der Stricht, dans des conditions techniques remarquables dont témoignent les magnifiques photogravures qui l'accompagnent. L'auteur a été amené à cette conclusion paradoxale que le cortex surrénal s'édifierait aux dépens des cellules parasympathiques qui élaboreraient de nombreuses granulations graisseuses au sein de leur cytoplasme.

La médullaire aurait une ébauche primordiale (et non pas secondaire, comme on le croit, par rapport au cortex), identique à celle des ganglions sympathiques.

Il nous semble difficile d'admettre que les stades fondamentaux de l'organogénèse surrénale puissent s'effectuer chez la

(1) R. Colson, Histogénèse et structure de la capsule surrénale adulte. *Archives de Biologie*, 1910.

chauve-souris d'une façon aussi différente de ce que l'on observe chez les autres mammifères et les conclusions de l'histologiste belge sont certainement dues à ce qu'il n'a pas cru devoir utiliser la réaction chromaffine qui aurait évité toute confusion.

Du reste, l'histogénèse de certains sympathomes embryonnaires, ainsi que nous l'avons remarqué avec M. Alezais, contredit formellement son interprétation.

Une des tumeurs étudiées, développée chez un enfant de quatre ans, occupait la place de la médullaire surrénale absente; ces traînées cellulaires, riches en rosettes, refoulaient et dissociaient les cordons d'un cortex pourvu de spondiocytes. Cette morphologie néoplasique (parasympathome) confirme l'indépendance et l'apparition secondaire aux dépens du sympathique, de l'ébauche de la médullaire : si le cortex se développait suivant les vues de Colson aux dépens des formations parasympathiques, on ne pourrait expliquer le développement d'un parasympathome laissant intacts les cordons corticaux.

En résumé, on peut dire qu'à la dualité embryologique des surrénales se surajoute une dualité histologique, qui est en même temps une dualité fonctionnelle, et aboutit à une dualité pathologique. Cette formule donnée par nous antérieurement ne saurait d'ailleurs restreindre l'importance de la symbiose encore mal connue, mais très vraisemblable, qui unit la cellule à cholestérine et la cellule à adrénaline dans leur vascularisation, leur trophisme et leurs sécrétions.

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIE ET FRÉQUENCE

Nous reconnaissons, dans la capsule surrénale, deux types de tumeurs épithéliales; l'une provenant des éléments chromaffines de la substance médullaire, le paragangliome, l'autre d'origine corticale, le cortico-surrénalome (1).

D'une façon générale, la fréquence des tumeurs épithéliales par rapport aux sarcomes est beaucoup plus grande que ne l'indiquent les statistiques classiques.

Lecène, sur 43 tumeurs qu'il avait pu grouper, trouvait 27 sarcomes et 16 carcinomes; Rolleston et Marks, sur 24 observations réunies en 1898, comptaient 15 sarcomes.

Cette statistique est à reviser si nous en jugeons d'après les nombreuses tumeurs surrénales que nous avons pu recueillir ou dont les pièces histologiques nous ont été communiquées : la proportion des sarcomes n'atteindrait pas un cinquième de celle des épithéliomes malins de la surrénale. Rappelons, à ce propos, la remarque formulée avec M. Alezais, dans les conclusions de notre travail sur les sympathomes embryonnaires : le groupe des sarcomes congénitaux surrénaux et péri-surrénaux est destiné à disparaître presque complètement en passant dans celui des sympathomes embryonnaires. Nous sommes donc

(1) Postérieurement à notre note préliminaire sur les paragangliomes, et à propos d'une tumeur du cortex surrénal, Ciaccio a proposé, pour notre groupe, le nom de chromaffinome. Cette dénomination nous paraît devoir être écartée comme dépourvue de valeur morphologique, la chromaffinite ne représentant qu'un caractère transitoire.

amené à formuler de nouveau, comme pour les tumeurs du paraganglion carotidien, une restriction du groupe des sarcomes.

Le paragangliome surrénal est infiniment plus rare que le cortico-surrénalome, surtout dans son type malin, dont nous décrirons plus loin le seul exemple rencontré. Nous ne croyons pas à l'existence d'un type mixte de néoplasie intéressant à la fois les deux substances : la tumeur surrénale appartient à un seul type, soit par localisation primitive, soit par prédominance rapide au niveau de l'une d'elles.

Cette rareté du paragangliome surrénal et surtout de sa malignité peut être rapprochée de la longue évolution embryonnaire de la cellule médullaire qui provient du neuro-ectoderme et passe, avant de devenir adulte et chromaffine, par les divers stades de neurocyte, sympathogonie, etc.

Quoi qu'il en soit, le stade d'adénome, d'après nos recherches, ne doit plus être limité comme on l'admettait avec Virchow, au cortex surrénal. L'adénome surrénal, *le goitre surrénal*, de Virchow, était une tumeur d'origine et de structure exclusivement corticale. C'est d'après cette notion classique que Letulle disait, dans son travail sur les surrénalites modulaires et l'adénome surrénal, que les processus de cette nature « respectent toujours les éléments de la substance médullaire ».

Nous avons, au contraire, mis en évidence, dans notre mémoire de 1912, l'existence de l'adénome pur, en faisant remarquer que cette tendance à la bénignité est beaucoup plus marquée encore que dans les tumeurs du cortex. Cette tendance du paragangliome surrénal à rester à l'état d'hyperplasie bénigne mérite d'autant plus d'être soulignée, qu'elle ne paraît nullement liée à l'existence simultanée d'une sclérose. Elle semble, au contraire, émancipée de ce lien étiologique, que les recherches classiques sur les cirrhoses du foie (Sabourin), la surrénalite modulaire (Letulle, Pilliet) sur certaines scléroses du rein et du corps thyroïde semblaient avoir imposé aux adénomes glandulaires.

CHAPITRE V

LE PARAGANGLIOME SURRÉNAL AU DÉBUT

A. — Morphologie normale de la médullaire.

Rappelons rapidement quelques données essentielles sur la morphologie normale de la médullaire, en particulier chez l'homme et chez le cheval. Elle offre des cavités veineuses à parois délicates, entourées de lames connectives généralement minces, qui constituent, avec les endothéliums vasculaires, un réseau irrégulier dont les mailles sont comblées par des éléments glandulaires. Ces capillaires veineux, qui appartiennent au type sinusoïdal (Minot) (1), ont des contours sinueux, un calibre irrégulier, parfois très dilaté. L'endothélium est, par place, d'une minceur extrême et il paraît même pouvoir faire défaut, mais nous verrons plus loin qu'il s'agit alors de certaines cavités ou espaces lacunaires représentant plutôt des prolongements ou diverticules temporaires du système vasculaire à l'intérieur des cordons glandulaires. Assez souvent, les éléments épithéliaux affectent une disposition régulière en collerette autour du capillaire veineux qui les centre. Ainsi se constituent des dispositions palissadiques qui nous ont paru, comme à Wiesel, particulièrement marquées dans les surrénales humaines en état d'hyperplasie. Chez le cheval, elles sont très nombreuses à l'état normal.

(1) Minot, On a hitherto unrecognised form of blood circulation, in the organs of Vertebrata. *Proceed. of the Boston Soc. of nat. history*, 1900.

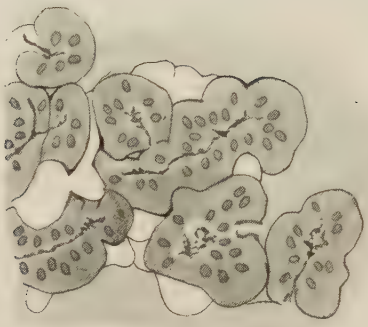

FIG. 1 et 1 *bis*. — Empruntées à *Lydia Felicine* et représentant les lacunes axiales de la médullaire surrénale normale.

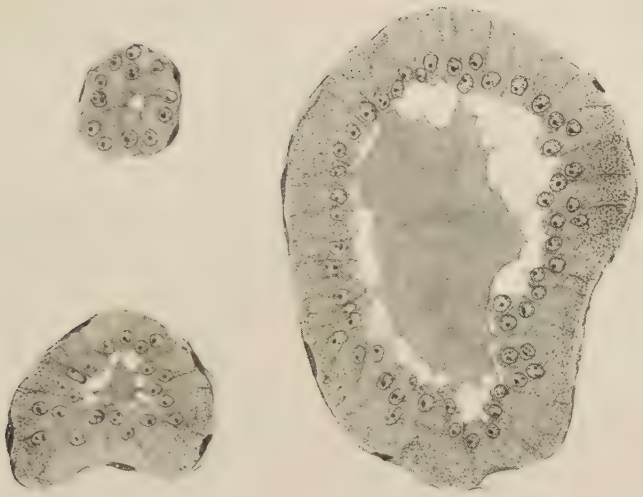

Fig. 2. — Formes de passage entre la lacune axiale normale et les cavités de la tumeur. Cheval. Paragangliome bénin. Tumeur nº 1.

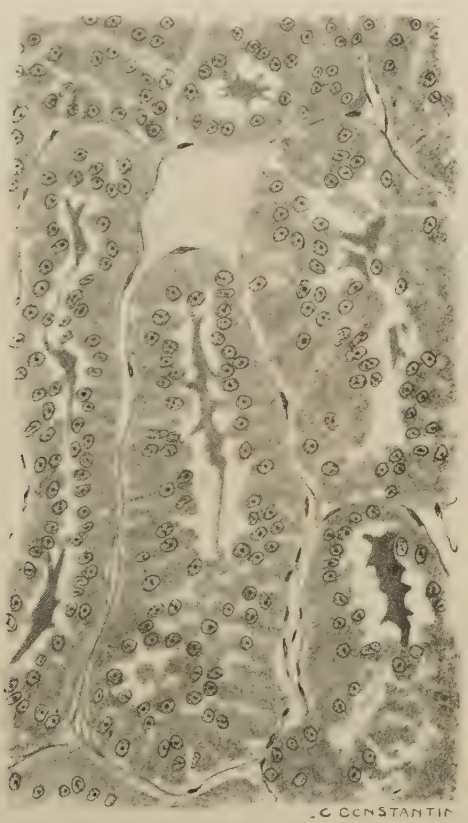

Fig. 3. — Cavités intraépithéliales de la tumeur. Paragangliome bénin. Tumeur nº 1.

FIG. 4. — Paragangliome bénin chez un cheval. Tumeur n° 2. Hémorragies dans les grandes cavités lacunaires. (Bouin, hématoxyline, éosine.)

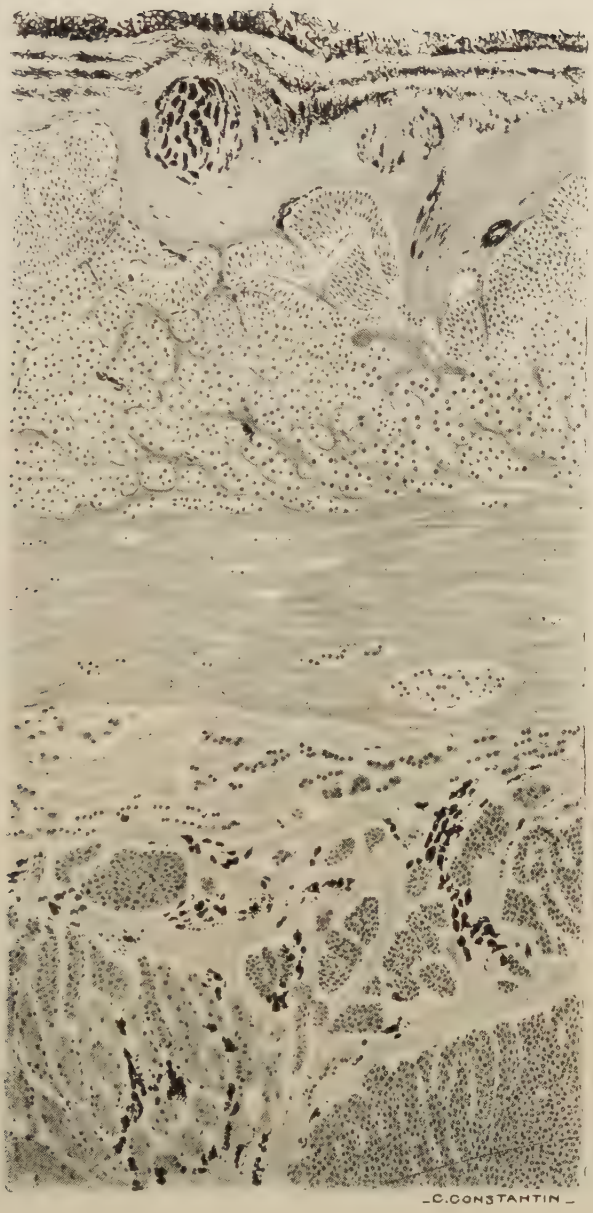

Fig. 4 *bis.* — Paragangliome surrénal. Cheval. Tumeur n° 4.
(Bouin, hématoxyline ferrique, Van Gieson.)

En haut : le cortex refoulé; en bas : la tumeur avec une infiltration pigmentaire très marquée.

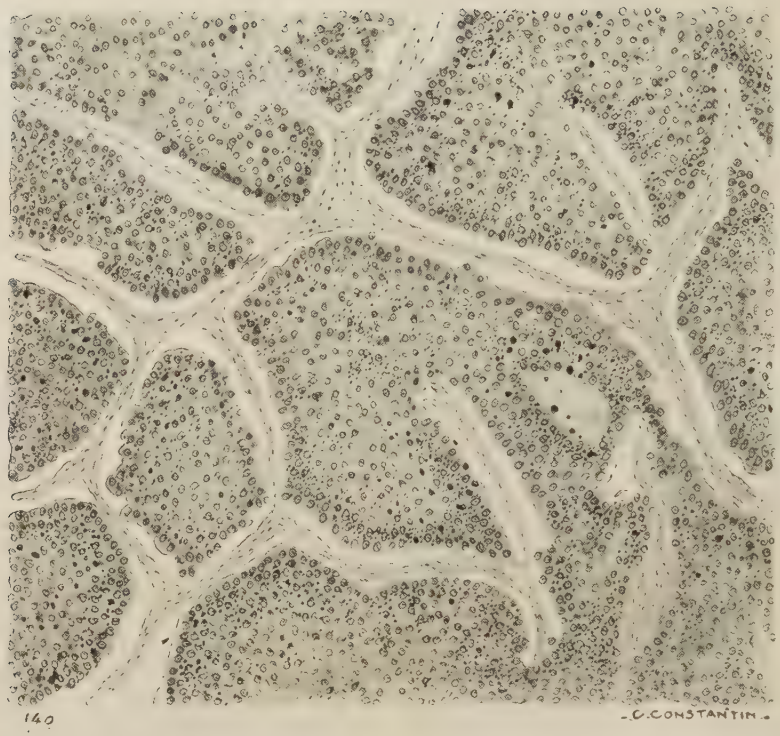

FIG. 5. — Paraganglione bénin. Cheval. Tumeur n° 3.
(Bouin, hématoxyline ferrique, éosine.)

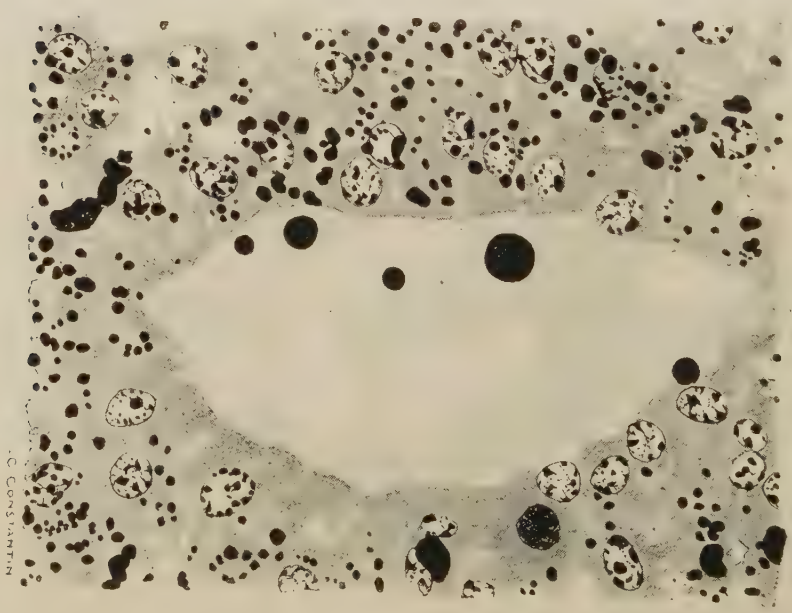

FIG. 6. — Fort grossissement 1/1.000 de la cavité lacunaire située au milieu et à droite de la figure précédente. Lipoïde dégénératif.

FIG. 7. — Paragangliome du mouton. Un des rares points de la tumeur offrant des axes vasculaires volumineux.

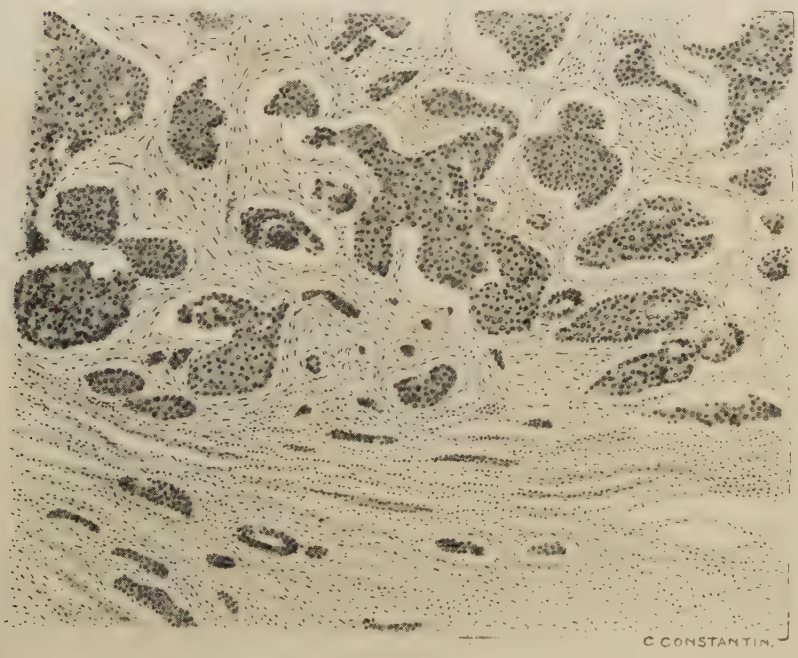

FIG. 8. — Paragangliome surrénal malin; tumeur primitive.

Dans la plupart des points, les cordons épithéliaux offrent à la coupe des dispositions irrégulières ; ils se divisent, s'incurvent et se tassent d'une façon variable à l'intérieur des cloisons connectives qui les rattachent aux axes veineux ; leur périphérie peut entrer en rapport avec de minces capillaires de stroma qui vont s'unir plus ou moins directement aux sinusoïdes proprement dits, mais dont l'aspect est bien différent de ces derniers.

Dans les zones palissadiques, le noyau est généralement excentrique, siégeant dans la partie la plus éloignée de la lame endothéliale ; mais ailleurs, cette polarisation est plus difficile à retrouver. Une disposition contraire (segment nucléé interne) s'observe au niveau des lacunes axiales. On désigne sous ce terme des cavités d'aspect plus ou moins régulier à la coupe, toujours très étroites et qui pénètrent à une distance variable dans l'intérieur des cordons glandulaires. Elles se distinguent des sinusoïdes par leur calibre généralement exigu et irrégulier, l'absence fréquente à leur niveau d'un revêtement connectif, ou du moins d'une assise endothéliale régulière, et la topographie des cellules glandulaires dont le segment nucléé, ordinairement irrégulier, borde la lumière de la cavité lacunaire.

Ces lacunes axiales ont été minutieusement décrites par Lydia Félicine (1) qui avait saisi leur rapport, d'une part avec les canalicules transitoires inter- et intracellulaires, d'autre part, avec les capillaires veineux. Mais elle paraît les considérer comme des formations permanentes du système vasculaire surrénal ; opinion que nous ne partagerions pas complètement.

Pour nous, l'origine de la lacune axiale *au moins chez le cheval et chez l'homme* correspond souvent au point de confluence, à une distance variable de l'endothélium, des vacuoles intracytoplasmiques qu'on trouvera décrites plus loin.

Les lacunes elles-mêmes représenteraient des communications plutôt temporaires entre les capillaires d'une part, et les grandes vacuoles dans lesquelles s'effectue la fonte plasmatique des grains chromaffines.

Quoi qu'il en soit, ce point de morphologie est étroitement

(1) Lydia Felicine, Ueber die Beziehungen zwischen dem Blutgefussystem und der Zellen der Nebennieren. *Archiv für mikroskop. Anatomie*, Band LXIII.

lié à la question du tropho-spongium d'Holmgreen (1), retrouvé par cet auteur dans la surrénale et surtout à celle des origines du système lympatique surrénal, que Kumita (2) prétend avoir décelées par la méthode des injections au niveau précisément des espaces intercellulaires. Mais nous pensons que le rôle du système lymphatique dans l'excrétion surrénale est des plus douteux.

B. — Configuration générale du paraganglíome au début.

La description est rendue malaisée par la difficulté habituelle, mais particulièrement marquée ici, d'établir une démarcation nette entre les dispositions de l'hypertrophie glandulaire simple et l'adénome proprement dit. Deux aspects se rencontrent souvent, qui nous paraissent, en réalité, pouvoir être rapportés plutôt à la première qu'au second. L'un résulte de l'hyperplasie régulière autour des axes vasculaires des cellules chromaffines à topographie palissadique susceptibles de garder longtemps leur forme et leurs dimensions normales. Le second, particulièrement typique chez le cheval, se traduit par des épaississements localisés des cordons qui peuvent être marqués au point de produire dans la lumière vasculaire une véritable hernie accompagnée de modifications histologiques (syncytiums chromaffines) qui seront décrites plus loin.

En fait, et malgré la définition classique, nous ne reconnaîtrions l'adénome qu'à partir d'un stade auquel les volumineux capillaires sinusoïdaux de la médullaire normale s'effacent ou disparaissent. Les éléments épithéliaux paraissent alors groupés d'une façon variable ; en certains points, ce sont des massifs épithéliaux volumineux que circonscrivent des cloisons conjonctives à dispositions alvéolaires (fig. 4 de notre Mémoire de 1912, chez le bœuf). Ailleurs les éléments cellulaires constituent des nappes diffuses, sans orientation périvasculaire bien marquée (fig. 5). C'était le cas dans un paraganglion humain (fig. 6 de notre Mémoire de 1912) dans lequel les limites

(1) Holmgreen, *Beiträge zur Morphologie der Zellen*, Anatomische Heft, 1904.
(2) Kumita, Ueber die Parenchymatosen. Lymphbahnen der Nebennieren. *Archiv für Anatomie und Physiologie*, An. Abt. 1909.

cellulaires étaient difficiles à percevoir. Dans un paragangliome du mouton (fig. 7) on notait la même topographie diffuse avec une extrême rareté des cloisons conjonctivo-vasculaires ; par contre, les limites cellulaires gardaient leur netteté dans la plupart des points. Cette même tumeur offrait dans une zone très localisée une orientation radiaire des travées glandulaires et des assises endothéliales qui rappelait à s'y méprendre la disposition normale de la zone fasciculée du cortex (fig. 15).

Néanmoins, sous ces variations d'aspect, on peut retenir deux particularités comme caractéristiques des premiers stades de la néoplasie.

Ce sont :

1° L'existence de cavités lacunaires de volume souvent considérable qui représentent pour nous des lacunes axiales agrandies et déformées ;

2° La présence de cordons ou boyaux syncytiaux à cytoplasme dense, véritables nids cellulaires plurinucléés, rappelant les amas de petites cellules chromophobes de l'hypophyse.

Nous allons les résumer successivement :

1° Existence de cavités lacunaires.

Les cavités lacunaires existent, comme nous l'avons indiqué précédemment, à l'intérieur des cordons du paraganglion surrénal à l'état normal. Colson, après Lydia Félicine, a décrit leur lumière, tantôt régulière et étroite (pseudo-acineuse), tantôt irrégulièreet mal limitée (fig. 1 et 1 *bis*). Nous leur avons précédemment assigné pour fonction de collecter les produits d'excrétion des cellules qui les bordent jusqu'aux capillaires veineux.

Ces cellules montrent un noyau situé à la partie interne, vers la lumière de la lacune et baignant dans un cytoplasme d'aspect souvent irrégulier, déchiqueté, en raison des phénomènes de désagrégation et de fonte cellulaire qui s'accomplissent à ce niveau. Il semble, d'ailleurs, que le noyau ne participe pas toujours à cette dégénérescence physiologique qu'on observe, au contraire, facilement dans les zones palissadiques où la pycnose paraît coïncider dans certains corps chromaffines avec l'excré-

tion intravasculaire du matériel élaboré. Ici, le processus ne serait donc pas holocrine mais seulement mérocrine.

Les lacunes axiales montrent, à l'état normal, de grandes variations qui sont assez souvent d'ordre topographique : coudure ou tassement par des cordons voisins, par un vaisseau, etc. Nous inclinerions à les considérer comme des diverticules temporaires du système vasculaire appelés, suivant les nécessités d'un cycle physiologique, à disparaître et à se reconstituer successivement à l'instar de ce qu'on observe dans l'hypophyse.

Or, de telles cavités lacunaires s'observent particulièrement nombreuses dans le paraganglionne du cheval, qui constitue un matériel de choix pour suivre leur genèse aux dépens des lacunes normales ainsi que leur accroissement ultérieur. Il suffit d'examiner la partie périphérique de la tumeur, dans la zone où elle s'incorpore le tissu chromaffine resté sain (fig. 2 et 3). Toutes ces cavités sont primitivement restreintes et complètement dépourvues d'endothélium ainsi que de globules rouges (fig. 6) ; la plupart renferment des produits de cytolyse sous forme de flocons prenant avec intensité la laque ferrique. On peut y rencontrer, en outre, des fragments nucléaires et cytoplasmiques dont l'aspect figuré se dégrade progressivement.

Des hémorragies secondaires s'effectuent fréquemment dans ces cavités intra-épithéliales qui pourraient alors en imposer pour des capillaires distendus et rompus (fig. 4). Leur revêtement, toujours unicellulaire au début, avec segment nucléé interne, devient pluri-statifié, et la topographie des noyaux est alors irrégulière. Lorsque la paroi épithéliale a été refoulée par une hémorragie, ses rapports avec les capillaires endothéliaux de la périphérie deviennent plus intimes ; la multiplication des cellules du revêtement donne lieu à des plissements qui entraînent des dispositions papillaires ou périthéliales.

Mais ces diverses modifications secondaires étant mises à part, lorsqu'on suit la constitution de ces cavités qui sont très nombreuses et volumineuses, on est frappé par leur analogie évidente avec la lacune axiale normale de la médullaire et du paraganglion de Zuckerkandl, dont elles figurent, en somme, un agrandissement.

Ainsi se révèle, par l'étude de la morphologie néoplasique

au début, et avec une netteté beaucoup plus grande qu'à l'état normal, une tendance évolutive caractéristique du tissu chromaffine, et qui permet de le rapprocher des autres tissus endocrines (hypophyse, thyroïde, parathyroïde, îlots de Langerhans du pancréas) dans lesquels les cordons glandulaires se creusent de cavités primitivement indépendantes des endothéliums vasculaires.

Ainsi, nous reprendrions volontiers, en la complétant, une conception récente et très heureuse de Laguesse, qui voit dans la vésicule close une formation caractéristique des glandes endocrines (1).

2° Cordons a dispositions syncytiales.

Leurs caractères seront plus facilement décrits par l'étude histologique faite plus loin. Indiquons qu'il ne s'agit pas ici des syncytiums adrénalinogènes, plurivacuolées, riches en enclaves, décrits dans le cycle histo-physiologique normal. Ils succèdent, au contraire, très vraisemblablement à ces derniers, et représentent une forme de rénovation cellulaire avec repos glandulaire. Sous forme de cordons allongés, irrégulièrement anastomosés, ou de zones diffuses ou encore de petits amas circonscrits par des alvéoles, ils constituent des masses homogènes de cytoplasme sans limites cellulaires, sans vacuoles ni grains chromaffines (fig. 4 *bis*) ; les noyaux subissent une transformation remarquable ; de vésiculeux et hypochroma-

(1) Laguesse, *Bibliographie anatomique*, 1910, 1911, t. XXI, s'exprime ainsi qu'il suit :

« La vésicule close n'est pas spéciale à la thyroïde ; au contraire, immédiatement après le cordon plein qui reste l'élément essentiel, la vésicule close, qui est un accident, une variation locale, nous paraît être une formation caractéristique des glandes endocrines d'origine franchement épithéliale. Comme on voit, par place, des cordons creux dans les surrénales (d'origine mésothéliale), nous pourrions peut-être retrancher un jour les trois derniers mots de cette conclusion, et toute restriction sur ce point. »

Mais le savant histologiste de Lille, par cette restriction, n'a voulu désigner que le cortex surrénal dont l'ébauche se constitue aux dépens du feuillet moyen. De fait, plusieurs auteurs ont décrit des cavités intra-épithéliales dans la substance corticale, en particulier au niveau de la zone glomérulée. Notre remarque vise, au contraire, la substance médullaire à l'état normal et dans ses tumeurs. Nous retrouverons plus loin ces cavités intra-épithéliales dans les tendances évolutives primitives du paragangliome malin et de ses métastases.

tiques, ils deviennent ovoïdes avec de très faibles dimensions et un réseau généralement serré. Le clivage amitotique paraît régir presque seul la topographie variable de ces zones syncytiales qui rappellent singulièrement les cordons à petites cellules chromophobes de la glande pophysaire. Nous les retrouverons plus loin dans l'étude des premiers stades du paragangliome malin, auxquels elles nous ont paru pâsser assez facilement.

C. — Cytologie du paragangliome au début.

On est frappé, tout d'abord, par l'extrême difficulté de préciser les contours cellulaires. Il n'y a pas de membrane cellulaire nettement délimitée, pas même cet ectoplasme condensé qui pourrait la figurer. Seul le contenu hyaloplasmique (grains, enclaves et vacuoles) se révèle à l'observation; il est donc impossible de délimiter des éléments cellulaires contigus lorsqu'ils se trouvent à un même stade physiologique.

Il faudrait se garder de voir dans ce caractère une disposition spéciale à la morphologie néoplasique : il ne fait que reproduire, au contraire, en l'exagérant, une disposition normale.

Dans les points où s'observent avec netteté des limites cellulaires, elles appartiennent, soit à des cellules irrégulières, soit à des cellules cylindriques et prismatiques :

1° Les cellules irrégulières existent à l'état normal dans la médullaire de l'homme comme dans celle du cheval. Il convient de rappeler que c'est précisément cet aspect étoilé qui était invoqué par Kohn pour assimiler les cellules chromaffines isolées à des éléments nerveux plutôt que glandulaires.

Dans nos tumeurs, les dimensions de ces cellules irrégulières varient dans des limites encore plus étendues qu'à l'état normal : une des figures de notre mémoire de 1912 provenant d'un paragangliome humain fixé au liquide de Muller montrait bien la disposition de ces lames irrégulières intercalées entre les cellules et qui proviennent, en réalité, des prolongements de leurs voisines. Cette figure nous semble illustrer ce que dit excellemment Mulon (1) : « *Il semble que les corps cellulaires*

(1) P. Mulon, Les paraganglions. Revue générale, *Paris médical*, 1913.

aient été semi-fluides sur le vivant et se soient imbriqués les uns dans les autres ».

Mais, malgré cet aspect irrégulier, ils ne cessent pas d'appartenir à la série épithéliale ; on ne trouve entre eux ni substance fondamentale ni lames conjonctivo-vasculaires. Les fausses apparences de fibrillation seront rapportées plus loin à leur véritable cause, la rétraction à l'intérieur de la cellule des vacuoles d'excrétion vidées de leur contenu.

Notons, toutefois, la présence, dans certaines lacunes axiales, de bourgeons ou hernies de substance collagène qui paraissent se rattacher à l'axe endothélial auquel aboutit la lacune, et peuvent se prolonger, d'autre part, jusqu'à la bordure des vacuoles intracellulaires ou même dans leur intérieur lorsque la vacuole est rompue ou vidée.

2° Les cellules cylindriques ou prismatiques se rencontrent de préférence autour des capillaires veineux sinusoïdaux ; elles sont particulièrement nombreuses à l'état normal dans la surrénale du cheval. Ceci expliquerait pourquoi les dispositions périthéliales restent plus fréquentes dans le paragangliome du cheval que dans celui du bœuf, par exemple.

Les collerettes du paragangliome au début, comme celle du paragangliome normal, offrent un polymorphisme remarquable. Les causes de ces variations d'aspect peuvent être purement topographiques : un tassement localisé, un épaississement local du stroma, un élargissement du calibre d'un vaisseau ; mais elles sont surtout fonctionnelles : côte à côte, en effet, se voient des corps cellulaires, les uns à cytoplasme clair, allongés ou ovoïdes (cellules en turgor-Mulon), les autres foncés, nettement sidérophiles, étroits et allongés ; certains, enfin, criblés de vacuoles à contour ridé et déchiqueté.

Ces différences expriment, dans la tumeur comme à l'état normal, la diversité des cycles sécrétoires et s'expliquent par la constitution des corps chromaffinés ; on peut, avec Mulon, la résumer ainsi que suit. La cellule chromaffine comprend :

1° Un chondriome sous forme de repos (chondrioconte) et d'activité (mitochondries).

2° Des plastes ou grains de sécrétion : ce sont les granulations chromaffines découvertes par Grynfeltt dans le corps suprarénal des Sélaciens : « Ce sont des mitochondries chargées de la substance sécrétée. Ils l'élaborent,

dit Mulon, en ce sens que c'est sur eux qu'apparaît d'abord, puis augmente d'intensité, la réaction chromaffine. »

3° « L'hyaloplasma, dans lequel s'accumulent les substances sécrétées, est lui-même parfois chromaffine ou sidérophile; il semble donc pouvoir être, à un moment donné, imprégné par la substance qu'élaborent les grains.

« La cellule à adrénaline reste claire et paraît turgescente, tant que l'hyaloplasma ne contient pas d'adrénaline; dès le moment qu'il en contient, la cellule devient très sombre et semble s'affaisser. Ces différences d'aspect tiennent, sans doute, à des différences dans la tension osmotique : la cellule en charge étant hypotonique et la cellule chargée étant hypertonique vis-à-vis du sérum sanguin ».

Au cours de nos premières recherches avec M. Alezais, nous faisions remarquer que, pas plus que Grynfeltt, nous n'étions en mesure de suivre le cycle sécrétoire de la cellule chromaffine. Néanmoins, les types histo-fonctionnels que nous avions pu dégager à cette époque correspondent bien à ceux de la description de Mulon, comme le montrent les diverses figures de notre Mémoire de 1912.

Les variations de ces trois éléments : granulations, vacuoles, enclaves, donnent, disions-nous, à la cellule chromaffine des aspects différents, qui sont nécessairement liés aux phases de la sécrétion :

« *a*) Corps cellulaire régulier, mince, cytoplasme dense, granulations foncées; cellule ayant élaboré sa sécrétion; l'excrétion n'est pas commencée;

« *b*) Même corps cellulaire à granulations foncées, mais petites vacuoles très visibles en raison du fond sombre du protoplasma. Excrétion commençante ;

« *c*) Granulations chromaffines moins foncées; vacuoles plus grandes et plus nombreuses. Cellule en cours d'excrétion;

« *d*) Cellules à contours irréguliers, flétrie, plurivacuolée, sans granulations. Cellule vidée de son contenu et souvent refoulée par ses voisines;

« *e*) Cellule à cytoplasme dense sans granulations; atténuation de la chromaffinité qui trouve son expression la plus nette dans les bandes syncytiales », forme de rénovation cellulaire.

Les *vacuoles* des cellules chromaffines continuent à avoir pour nous une valeur morphologique et physiologique plus grande que ne le pensent beaucoup d'auteurs. Il va de soi que nous ne retenons pas ici les diverses vacuoles de cytolyse ou

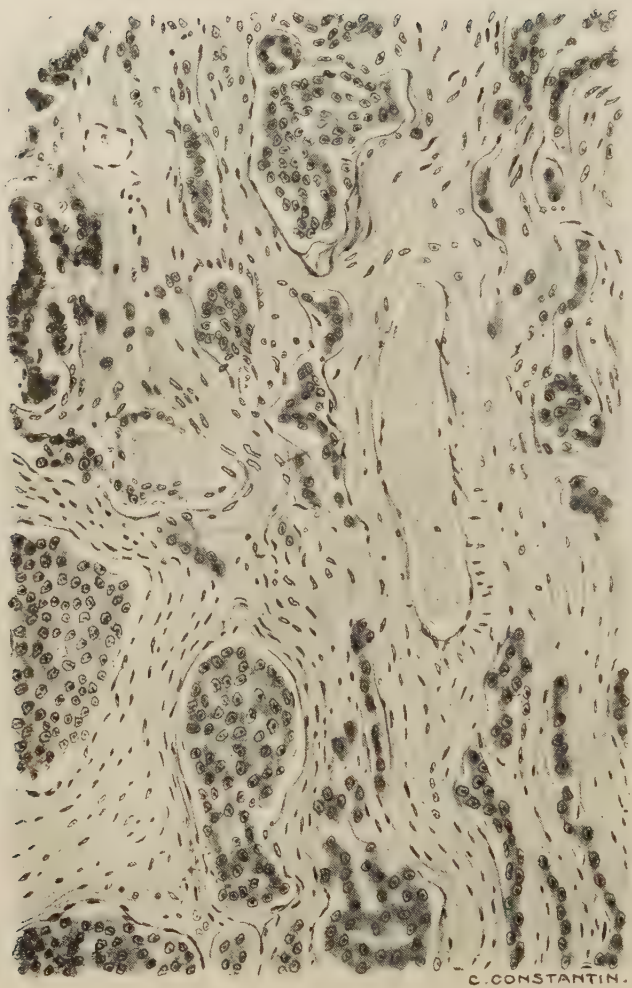

FIG. 9. — Paraganglione surrénal malin. Cheval.
Capsule surrénale. Disposition du carcinome alvéolaire. Grossissement 1/150.

FIG. 10. — Paragangliome malin. Cheval.
Surrénale. Massifs épithéliaux. Stroma fibreux. Artériole.

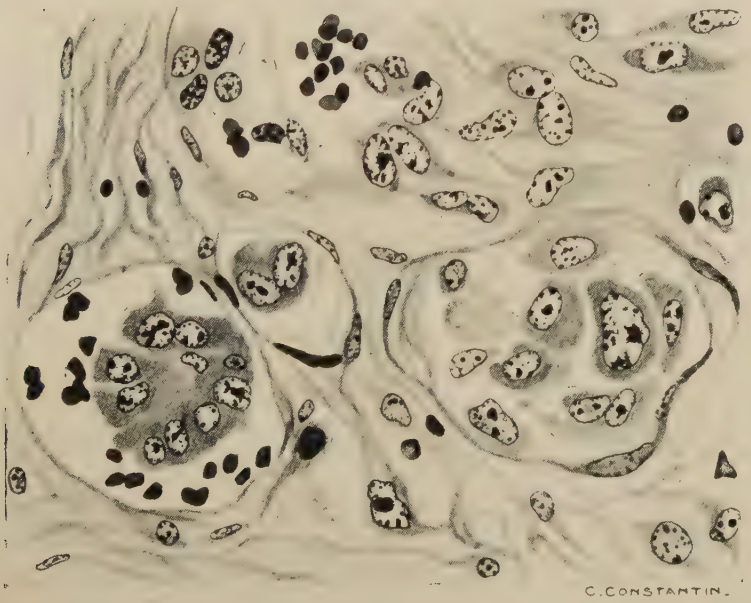

FIG. 11. — Même tumeur. Alvéoles avec gaine conjonctive pseudo-endothéliale

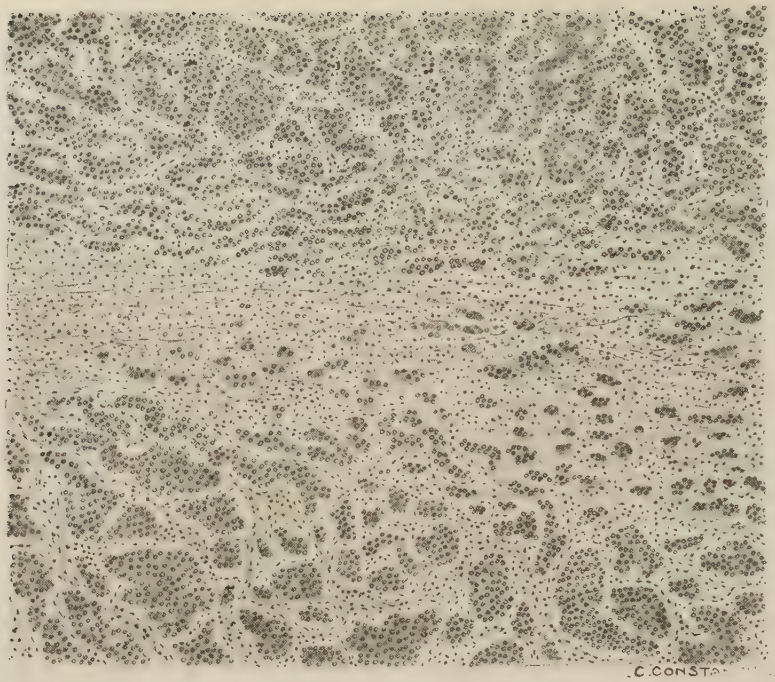

FIG. 12. — Paraganglioma surrénal. Cheval. Envahissement du cortex.

FIG. 13. — Même tumeur. Module d'envahissement dans le cortex.

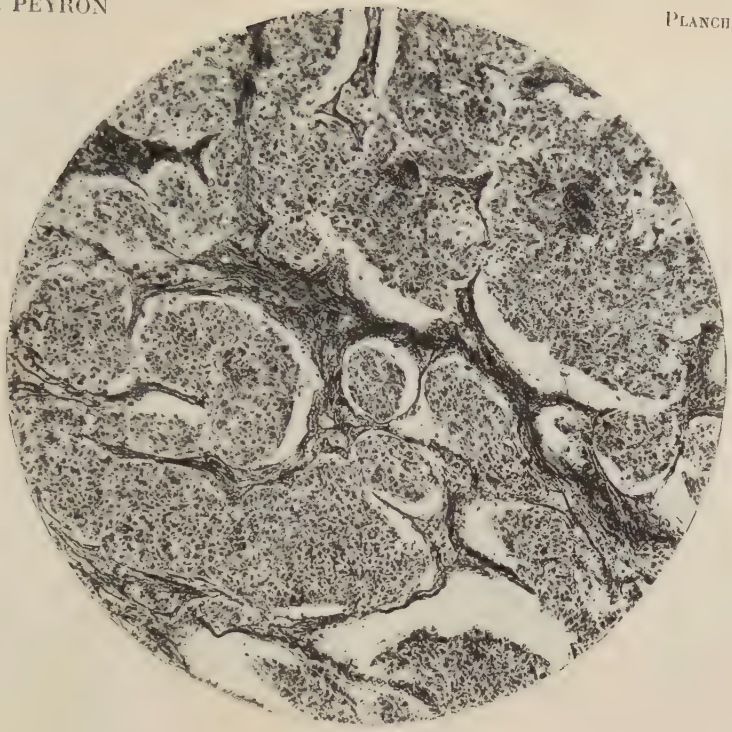

FIG. 14. — Paragangliome malin. Cheval. Surrénale, partie centrale. (Cliché Jeantet.)

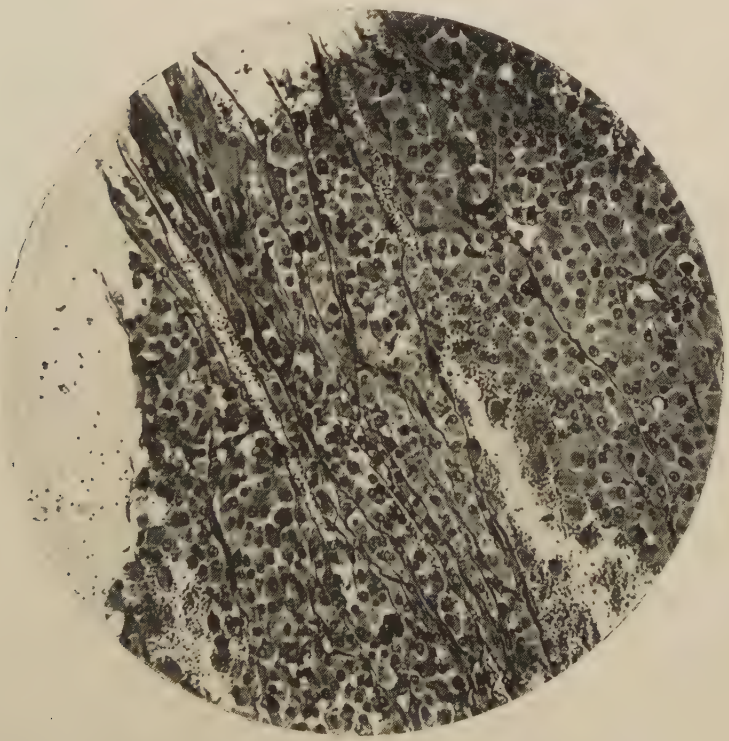

FIG. 15. — Paragangliome du mouton. Aspects rappelant la topographie de la zone fasciculée. (Cliché Jeantet.)

FIG. 16. — Paragangliome malin. La tumeur, refoulant les travées du cortex, entre en contact avec la zone glomérulée et la capsule conjonctive. (Cliché Jeantet.)

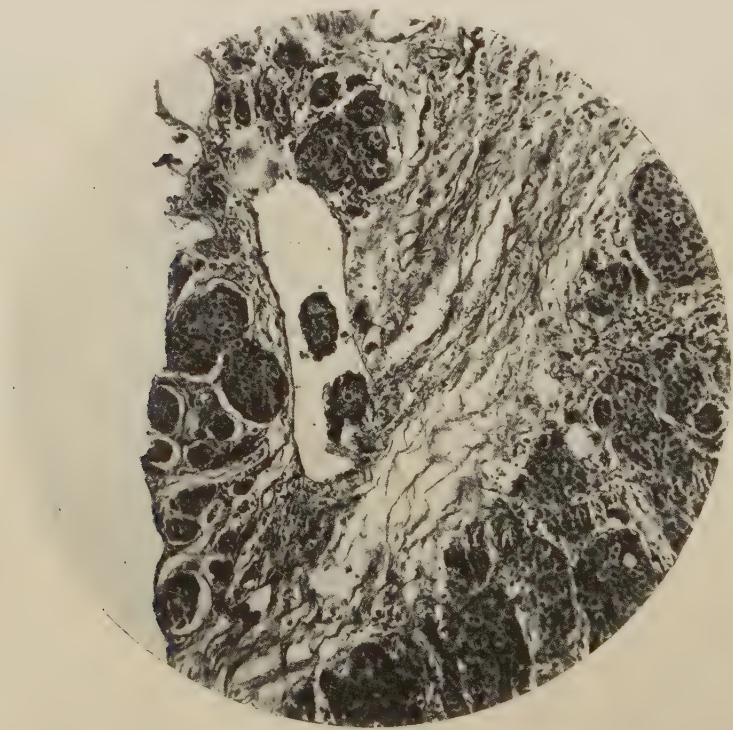

FIG. 17. — Paraganglio.ne malin. Métastase ganglionnaire. (Cliché Jeantet.)

Fig. 18. — Paragangliome malin. Noyau pulmonaire (les cadres désignent les figures suivantes).

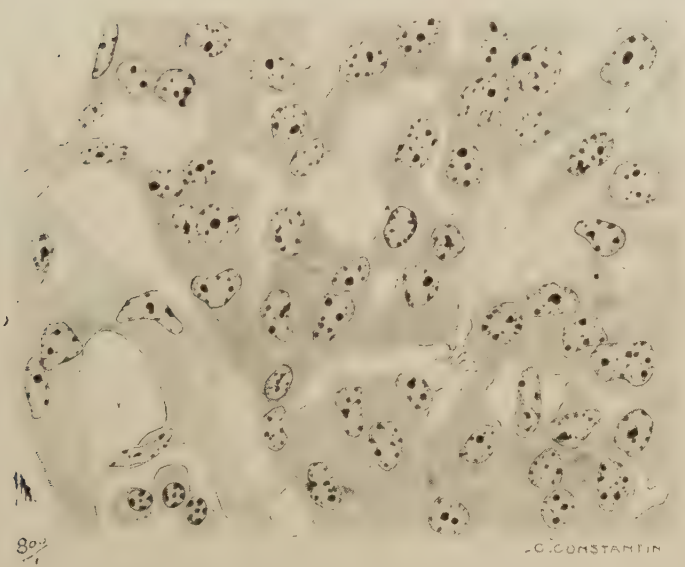

Fig. 19. — Fort grossissement d'un des points de la figure précédente (cadre voisin de la bronche).

de fixation dues à la vulnérabilité extrême des corps cellulaires. Ainsi, la figure 5 de notre Mémoire de 1912 présente une vacuolisation dans laquelle prédomine certainement la cytolyse. Au contraire, les figures 7, 8, 9 et 10 correspondent pour nous à des dispositions physiologiques. A la périphérie des grandes vacuoles on en voit de plus petites, qui se fusionnent et s'accolent. Ailleurs, des vacuoles, très variables de forme et de taille, sont séparées par des cloisons de granulations plus ou moins foncées, destinées à disparaître progressivement.

D'une façon générale, les vacuoles sont particulièrement nettes au voisinage de l'endothélium à travers lequel transsude le plasma sanguin.

Noyaux.

Les noyaux ont des caractères très variables. On connaissait déjà, à l'état normal, les variations de chromaticité observées par Grynfeltt dans les organes chromaffines des Sélaciens et des Amphibiens; elles sont ici beaucoup plus marquées. A côté de noyaux pourvus d'un réseau chromatique dense et serré, on voit des noyaux hypochromatiques avec un ou deux nucléoles qui paraissent isolés dans un karyoplasme d'aspect particulier. Des formes plissées et plurilobées sont fréquentes; signalons la forme en méduse : un noyau, à face convexe et régulière, donnant par sa face concave un grand nombre de prolongements pédiculés qui s'effilochent dans le cytoplasme. Dans ces noyaux à hernies on trouve ordinairement un nucléole hypertrophique accolé à la face interne de la membrane; les amitoses abondent dans les bandes syncytiales.

Mais la notion la plus importante est la disparition du noyau par la pycnose, ou quelquefois par karyolyse dans les cellules en cours d'excrétion. Mulon l'a décrite et figurée avec plus de précision que nous-même dans le paraganglion normal; il faudrait se garder d'y voir une forme nucléaire pathologique.

Ajoutons enfin la rareté et même l'absence de noyaux dans certains points qui sont, au contraire, riches en enclaves chromatiques.

Enclaves.

On trouve dans les vacuoles ou en dehors d'elles, des enclaves d'origine variable : les unes cytoplasmiques, les autres nucléaires.

a) *Enclaves d'origine cytoplasmique.*

On observe tous les intermédiaires, d'une part entre les petites et les grandes enclaves, comme pour les vacuoles, de l'autre entre les enclaves chromaffines et celles qui ne le sont pas, constatation importante pour établir leur origine. La série des figures 6, 7, 8, 9, 10 et 11 de notre Mémoire de 1912 permettait d'observer toutes ces transitions. Chez le cheval on peut suivre la disparition progressive de la chromaffinité; le stade ultime est un aspect homogène éosinophile; il est suivi par la dissolution de l'enclave dans la vacuole. Lorsque l'enclave a disparu tout à fait, on est conduit à penser (chez le cheval) que la vacuole, complètement vide ou cloisonnée, par des cloisons granuleuses, figure l'origine des lacunes axiales de Lydia Félicine. La signification de ces enclaves est pour nous la suivante ; elle résulte d'une fusion ou dissolution des granulations et représente une phase physiologique d'excrétion vacuolaire.

Trompé par la forme arrondie et les dimensions de certaines enclaves éosinophiles, un auteur allemand, Oberndorfer (1), avait émis l'hypothèse pour les cellules chromaffines d'un rôle globuliphage.

On doit manifestement l'écarter en raison des variations de dimensions de ces enclaves, et de leurs rapports avec les grains chromaffines.

b) *Enclaves d'origine chromatique.*

Nous les avons figurées dans notre Mémoire de 1912. Elles sont constituées par des masses ou grumeaux sidérophiles les

(1) Oberndorfer, Ueber Untersuchungen an Nebennieren. *Congrès des pathologistes allemands.* Leipzig, 1909.

uns allongés, irréguliers, étirés, les autres régulièrement sphériques et répartis autour du noyau dans de petites vacuoles cytoplasmiques. Dans ce dernier cas sont réalisés des aspects pyrénosomiens rappelant ceux décrits dans les expulsions nucléolaires par Vigier et Launoy, et que nous avons signalés avec M. Alezais dans l'hypophyse normale. Toutefois ici nous n'avons pu observer en aucun point l'expulsion de produits chromatiques.

Ces enclaves correspondent certainement à celles qui ont été décrites avec précision par Colson dans le parenchyme médullaire de chauve-souris, et qu'il assimile aux pseudo-chromosomes de van der Stricht (1).

Vaisseaux.

Deux questions sont à discuter dans les paragangliomes au début; l'intégrité des axes vasculaires, la présence et la signification des produits intravasculaires.

1° L'endothélium fait défaut comme nous l'avons indiqué au niveau des volumineuses cavités qui représentent les lacunes axiales; partout ailleurs, ce n'est que dans des points exceptionnels (zone de congestion ou d'hémorragie) que l'endothélium des capillaires fait défaut. Nous mettons à part, naturellement, les communications temporaires réalisées au niveau des lacunes axiales elles-mêmes, et à la faveur desquelles leur contenu passe dans la circulation veineuse.

2° La question importante du passage dans les vaisseaux de formations cellulaires figurées est toujours controversée pour la médullaire normale. On sait que plusieurs auteurs (Manasse, Hultgreen et Andersson, Carlier) ont décrit dans les vaisseaux des granulations de taille variable, parfois groupées en cha-

(1) Colson a vu des grumeaux sidérophiles « *souvent allongés, étirés*, entourant directement le centrosome à peine perceptible et dont l'une des extrémités est en rapport intime avec le noyau à tel point que certaines images font songer à une origine nucléaire. Elles se colorent d'ailleurs par la safranine ou par l'hématoxyline ferrique d'une manière plus intense que la nucléine du noyau. Nulle part cependant on ne peut constater une expulsion de filaments chromatiques à travers la membrane nucléaire. Au point de vue de leur disposition, de leur rapport avec le noyau et la sphère attractive, de leur colorabilité, ces éléments se comportent comme les pseudo-chromosomes décrits par van der Stricht dans le vitellus des ovules des chauve-souris ».

pelet au milieu des masses vitreuses excrétées. Stoerk nie la présence de ces granulations intravasculaires et n'admet que la présence des substances amorphes. Ce sont, en effet, ces dernières qui constituent les flocons d'aspect vitreux observés dans les cavités endothéliales, et qui prennent une coloration brune plus ou moins accentuée après les fixations chromiques. Néanmoins nous tendons de plus en plus à admettre, à côté de la dissolution plasmatique des grains chromaffines dans les vacuoles, le passage dans les vaisseaux et dans les lacunes de formations figurées (granulations, enclaves, noyaux). On les retrouve très nettement chez le cheval, parfois dans les surrénales humaines (suppliciés); dans nos tumeurs, cette fonte holocrine est beaucoup plus marquée, ainsi qu'on pouvait s'y attendre.

Telle est la cytologie du paragangliome au début, tumeur essentiellement endocrine. Au cours de son évolution il peut être altéré par des hémorragies ou des dégénérescences variables qui n'ont rien de spécial au type envisagé.

Signalons toutefois la présence, dans une tumeur du cheval, d'une infiltration pigmentaire très marquée, intéressant à la fois les éléments épithéliaux et conjonctifs; nous nous proposons d'y revenir ultérieurement. On peut admettre comme vraisemblable le passage dans la circulation veineuse d'un excès d'adrénaline (ou de substances dérivées), en rapport avec l'hypertrophie réalisée et surtout l'intensité de la fonte holocrine des éléments glandulaires.

Mais cette notion de l'adrénalinémie au cours des paragangliomes devra s'appuyer sur des données physiologiques anatomo-pathologiques (recherches des lésions vasculaires sur les animaux ou les sujets porteurs de la tumeur) qui font jusqu'ici défaut. La valeur hypertensive des extraits de l'adénome médullaire, vérifiée par plusieurs auteurs, doit être considérée comme solidement établie. Il n'en est pas de même de celle des extraits corticaux à laquelle certains auteurs (Josué-Bloch) voudraient reconnaître la même signification, en vue de l'extension de certaines notions théoriques relatives à la genèse des états artérioscléreux.

CHAPITRE VI

LE PARAGANGLIOME MALIN

Nous aurons surtout en vue ici la tumeur d'Alfort, qui constitue un cas remarquable d'épithélioma à malignité primitive.

On sait combien il est difficile, dans l'étude des néoplasies glandulaires, de retrouver des éléments cellulaires aux degrés successifs des lésions, pour remonter jusqu'au stade originel. Cette difficulté est évidemment inhérente au caractère transitoire de la déviation première du trophisme qui conduit au cancer : lorsqu'on examine une tumeur, les lésions se trouvent généralement bien au delà de leur premier stade. La tumeur qui nous a été remise, à Alfort, avait dû présenter une malignité singulièrement précoce puisque la majeure partie de la substance médullaire était intacte alors que les métastases constituaient déjà de volumineux noyaux dans les ganglions et les viscères (1). Son étude nous a laissé l'impression d'une morphologie néoplasique, naissant d'une façon diffuse en des points variables de la médullaire et présentant partout les caractères histologiques de la malignité immédiate.

Les premiers stades s'effectuent, les uns au niveau des cordons chromaffines, les autres, au niveau des travées syncytiales.

a) Dans certaines zones de la substance médullaire dont la configuration générale n'est pas modifiée, des cordons épithéliaux apparaissent légèrement déformés, mais toujours enve-

(1) Les fragments de cette tumeur fixés au formol au 1/10 ne permettaient pas la recherche de la chromaffinité.

loppés dans leur gaine conjonctive régulière. Ils ont perdu leurs grains et leurs vacuoles et montrent, dans un cytoplasme dense, des noyaux nombreux, parfois déformés et même lobés, généralement pourvus d'un nucléole central volumineux. Ces variations nucléaires, qui sont bien différentes des variations habituelles de la chromaticité du paraganglion, constituent un élément assez sûr du diagnostic histologique de la malignité.

b) Ailleurs, l'évolution maligne semble avoir affecté les petits nids alvéolaires syncytiaux que nous avons décrits précédemment dans le paragangliome au début, et qui se clivaient normalement par amitose. Les modifications nucléaires se retrouvent ici particulièrement nettes, en raison de la forme régulièrement ovoïde et des dimensions restreintes que présentent primitivement les noyaux.

Ces premiers stades sont parfois localisés à une partie de certains cordons centrés par les capillaires : une moitié du revêtement offre la forme allongée des cellules à adrénaline alors que, sur la partie opposée, une véritable hernie néoplasique est déjà constituée. Insistons sur ce fait que, dans cette recherche des zones de l'épithélioma au début, une grande circonspection est de rigueur : il peut, en effet, arriver qu'un noyau néoplasique constitué essaime, par sa périphérie, des boyaux sinueux ou allongés qui, en suivant les cavités endothéliales, se substituent aux cordons ou travées épithéliales normales, et en imposent pour une morphologie néoplasique constituée sur place. Dans le même ordre de faits, on peut observer, dans certaines lacunes axiales de faible volume, un groupement cellulaire épithéliomateux provenant d'une migration, et occupant toute la lumière de la lacune, en rapport de contiguïté avec les cellules glandulaires intactes du revêtement épithélial.

Quoi qu'il en soit, nés des cordons glandulaires ou des boyaux syncytiaux, les groupements de la tumeur présentent d'abord de faibles dimensions et offrent une tendance à l'accroissement et à la fusion plutôt qu'à la fragmentation. Ainsi se constituent des massifs volumineux, de forme arrondie, ovoïde ou allongée, qui refoulent les cordons et les axes conjonctivo-vasculaires du voisinage et s'en entourent comme d'une capsule. Il serait sans intérêt de décrire les multiples variations de formes de ces

groupements cellulaires dans lesquels rien ne rappelle la configuration normale de la glande. Entre eux s'interposent des lames connectives, généralement amincies, et étirées, semble-t-il, comme si elles avaient eu peine à suivre la prolifération rapide des massifs épithéliaux. Les karyokinèses, avec leurs diverses modalités dégénératives, sont très fréquentes et siègent à tous les niveaux. Ces masses essaiment, par leur périphérie, des nodules secondaires, plus nombreux ici que dans la plupart des tumeurs glandulaires, en raison sans doute de la multiplicité des cavités vasculaires béantes qu'elles trouvent à leur voisinage et dans lesquelles elles s'insinuent en se laminant ou s'effilochant de façon variable. Ce processus explique, en particulier, la diffusion rapide de la néoplasie au cortex, alors qu'une bonne partie de la médullaire restée intacte, n'est pas encore envahie, ni même refoulée. Les cloisons conjonctivo-élastiques, qui enveloppent la périphérie des massifs épithéliaux, se laissent distendre et rompre sous la poussée des masses cellulaires qui entrent alors en anastomose les unes avec les autres. En ces points, tout vestige de la configuration normale de la médullaire fait défaut; le stroma devient fusiforme et s'épaissit, et la physionomie de la tumeur endocrine se dégradant progressivement passe aux dispositions banales des carcinomes glandulaires (fig. 8, 9, 10, 11, 14).

Néanmoins, sous ces irrégularités de forme, les formations épithéliales continuent de montrer longtemps, à l'examen cytologique, un ensemble de caractères communs, véritable air de famille, qui se retrouvera jusque dans les métastases.

1° La tendance au syncytium s'observe encore, mais avec une grande inégalité. Lorsque les cellules ont des limites définies, polygonales ou ovoïdes et assez étroitement juxtaposées, leurs noyaux sont hypochromatiques avec un ou deux nucléoles hypertrophiques. Lorsque les limites cellulaires se confondent, la tendance à la vacuolisation est nettement accusée et peut donner lieu à de véritables dispositions fibrillaires (fig. 20);

2° Les cavités intra-épithéliales, correspondant aux lacunes axiales, et que nous avons décrites précédemment dans le paragangliome bénin, se retrouvent ici, mais avec une plus grande irrégularité dans leur forme, leur revêtement et leur contenu.

La figure 22 montre, au niveau d'une métastase pulmonaire,

un aspect de ces néo-cavités, qui pourraient paraître purement dégénératives, si leur interprétation n'avait pas été donnée préalablement par leurs caractères plus réguliers dans le paragangliome bénin. Leur lumière montre des flocons d'aspect vitreux, ainsi que des cloisons effilées et irrégulières représentant les vestiges des corps cellulaires. C'est donc par une véritable fonte protoplasmique que ces cavités se constituent tout d'abord et cette origine rend compte de leur variabilité. En certains points, leur forme se régularise secondairement; et leur revêtement apparaît constitué par des cellules cubo-cylindriques. Ces cavités pseudo-glandulaires de l'épithélioma paraganglionnaire pourraient être confondues avec celles qu'on observe dans d'autres tumeurs glandulaires, et nous croyons devoir souligner éventuellement cette difficulté de diagnostic à propos d'une tumeur très intéressante décrite par Pepere (1), et que cet auteur a voulu considérer comme d'origine surrénale.

Il s'agissait d'un néoplasme hépatique qui s'était accompagné de métastases multiples et offrait, à la coupe, des cavités d'apparence glandulaire (fig. 26). La grande obligeance de l'auteur nous a permis d'étudier les pièces histologiques de cette tumeur que Pepere, après une étude critique très serrée, rattache à une inclusion intrahépatique de germes surrénaux aberrants (substance médullaire). Nous devons avouer que notre impression a été plutôt celle d'une néoplasie primitive du foie du genre hépatome. Il nous a semblé que les cavités intra-épithéliales au niveau desquelles l'auteur aurait d'ailleurs retrouvé par places un revêtement endothélial, étaient beaucoup plus régulières primitivement que celles de notre paragangliome malin qui se constituent par fonte protoplasmique diffuse.

L'évolution du paragangliome malin peut être altérée ainsi qu'on l'observe dans tous les épithéliomes glandulaires, par des facteurs secondaires.

Les lésions dégénératives sont particulièrement marquées au centre des volumineuses masses épithéliales dont la vascularisation et le trophisme sont évidemment précaires. Les aspects périthéliaux nous ont paru assez rares dans la tumeur d'Alfort.

(1) Pepere, Tumeur hépatique provenant de germes surrénaux aberrants. *Archives de médecine expérimentale*, 1908.

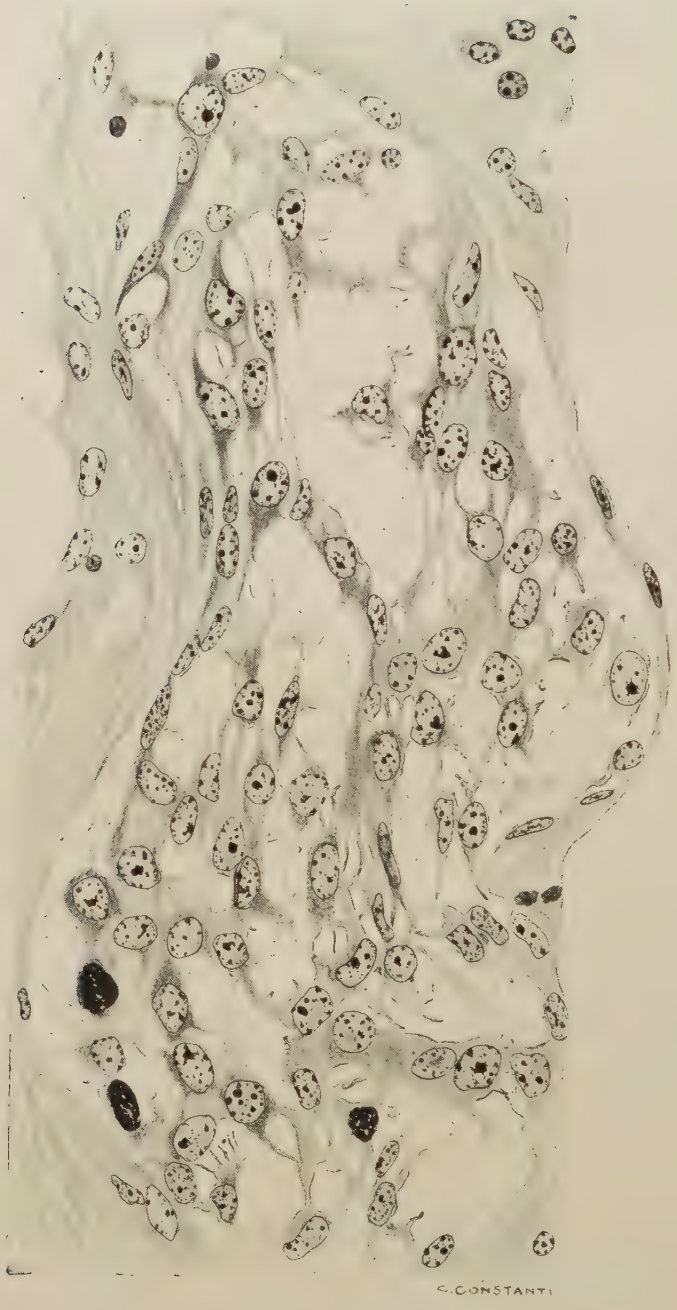

FIG. 20. — Fort grossissement de la partie centrale de la figure 18. Vacuolisation très marquée avec aspects fibrillaires.

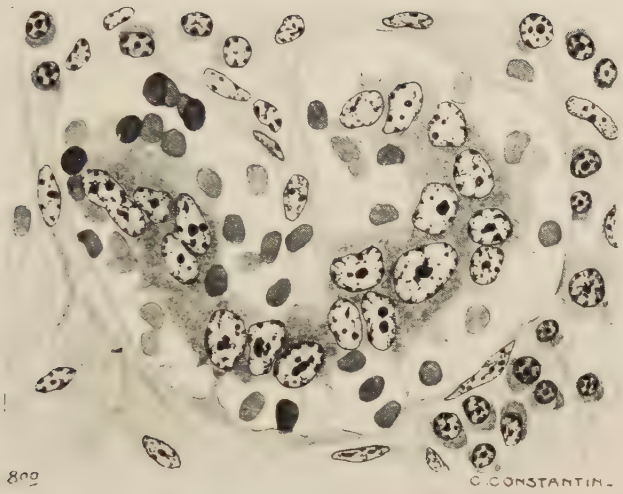

FIG. 21. — Fort grossissement d'un autre point de la figure 18.

FIG. 22. — Mélastase pulmonaire. Gouttes des cavités intrapithéliales

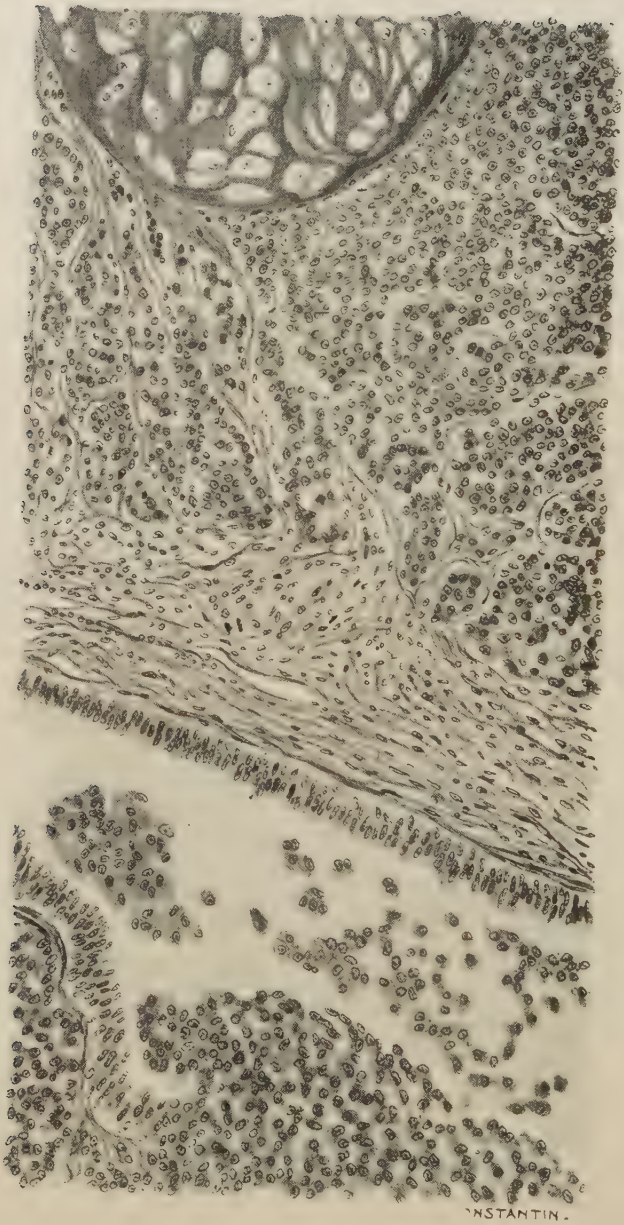

Fig. 23. — Métastase pulmonaire. Envahissement d'une cavité bronchique. A la partie supérieure de la figure : nodule cartilagineux bronchique.

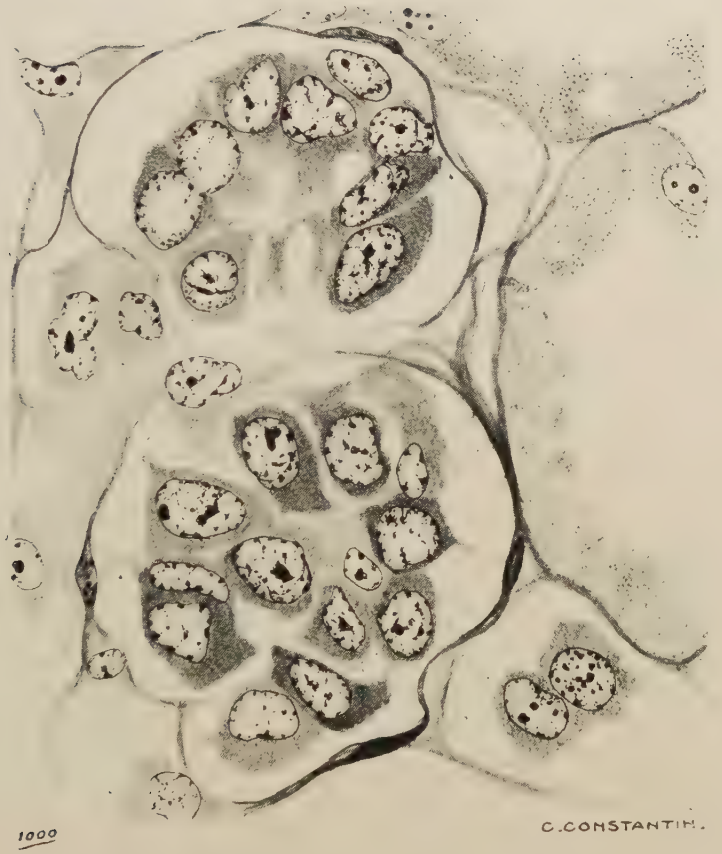

Fig. 24. — Paraganglioma malin. Cheval. Métastase rénale. (Formol, hématoxyline ferrique, Van Gieson.)

A droite et en haut : tubes rénaux en cytolyse.

FIG. 25. — Paraganglione malin. Cheval. Métastase dans un nerf du plexus rénal.

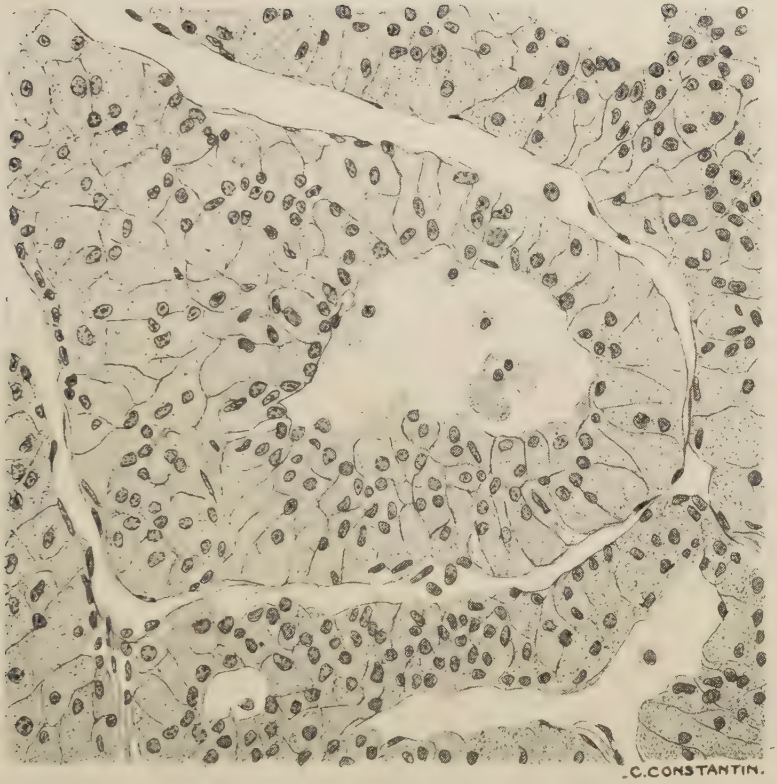

FIG. 26. — Cavités intraépithéliales de la tumeur de Pepere, considérée par cet auteur comme une néoplasie intrahépatique de germes aberrants de la substance médullaire des surrénales.

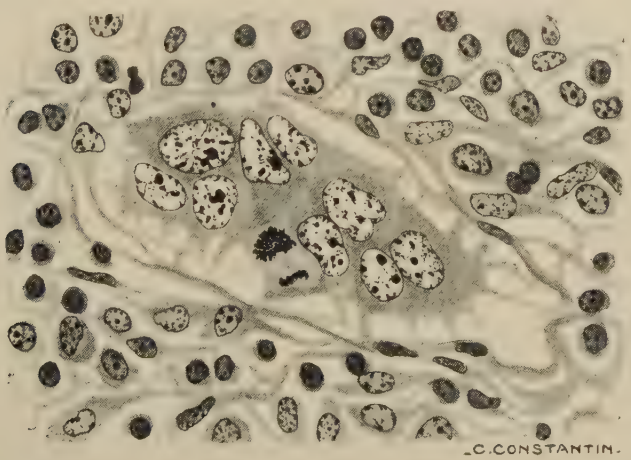

FIG. 27. — Métastase ganglionnaire de la tumeur d'Alfort.

Enfin, dans les parties les plus anciennes de la tumeur, où l'organisation du stroma fibroïde était plus avancée qu'ailleurs, on constatait les aspects banaux de la dissémination carcinomateuse (fig. 8, 9, 10, 11).

Signalons, à ce propos, la fréquence des dispositions alvéolaires pseudo-endothéliales analogues à celles qui, dans l'anatomo-pathologie du cancer, en imposèrent longtemps pour une invasion des voies lymphatiques; elles sont représentées dans la figure 11 et se retrouvent, avec des caractères identiques, dans les métastases. Leur abondance, dans le noyau surrénal, c'est-à-dire dans une région où les voies lymphatiques sont des plus douteuses à l'état normal, suffit à contredire formellement l'hypothèse de cavités lymphatiques vraies.

Les ramifications de la veine centrale surrénale refoulées et comprimées par le développement des masses néoplasiques, montrent, en de nombreux points, des amas de cellules néoplasiques embolisées, qui rendent compte de l'invasion à distance de la substance corticale ainsi que des métastases viscérales (poumon et rein).

La substance corticale est à la fois refoulée et dissociée par des noyaux de dimensions très variables; les figures 12 et 13 montrent ces diverses modalités.

En outre, mais en un point seulement, la masse du paraganglionie, ayant refoulé les vestiges de la substance corticale, entre en contact avec la capsule conjonctive des surrénales au niveau de la glomérulée (fig. 16).

Signalons ici une infiltration d'éléments pigmentaires interstitiels, autour des cordons du cortex, en voie de régression.

Métastases.

Parmi les fragments prélevés, nous avons retrouvé des noyaux métastatiques développés au niveau du rein, des poumons et d'un ganglion lombaire.

Noyau rénal.

La configuration générale est celle de la tumeur primitive : des massifs épithéliaux, épais, cloisonnés par de minces lames

connectives, égrènent à leur périphérie des boyaux ou amas cellulaires de volume réduit qui se substituent aux tubes rénaux refoulés et atrophiés (fig. 24). En certains points, l'examen au faible grossissement serait insuffisant pour distinguer des tubes rénaux, les boyaux du paragangliome, ces derniers peuvent offrir, en effet, une surface de section régulièrement ovoïde ou sphérique et affecter, avec le tissu conjonctif péritubulaire, des rapports identiques, comme s'il y avait eu substitution des seconds aux premiers sans effraction des loges conjonctives.

Les caractères cytologiques du cytoplasme et des noyaux sont identiques à ceux décrits précédemment, et les dispositions syncytiales avec vacuolisation sont très nombreuses. On retrouve aussi les cavités intra-épithéliales. A noter la présence de petits groupements néoplasiques à l'intérieur de filets nerveux intrarénaux (fig. 25).

Noyau pulmonaire.

(Fig. 18, 19, 20, 21, 22, 23.)

Il se distingue du précédent par son polymorphisme qui dépasse même celui de la tumeur primitive. On a aussi l'impression que la métastase pulmonaire, dont l'organisation conjonctivo-vasculaire est très avancée, a peut-être précédé chronologiquement l'envahissement du rein. Les fragments examinés montrent des éléments à topographie variable, sous-pleurale, péribronchique ou périvasculaire. L'intégrité histologique de l'endothélium de la plèvre viscérale a pu être vérifiée sur l'un des fragments. Le caractère commun à tous ces noyaux pulmonaires est l'extrême abondance d'un stroma conjonctif de type adulte fibroïde. En un point, nous avons pu observer une ébauche de tissu endocrine rappelant la médullaire surrénale (cordons épithéliaux séparés par des capillaires veineux de calibre irrégulier).

La tendance évolutive caractéristique du paragangliome (cavités intra-épithéliales avec produits de sécrétions d'aspect vitreux) est plus nette encore que dans le noyau surrénal primitif. On retrouve de même la tendance à la vacuolisation et aux syncytiums à cytoplasme dense.

En beaucoup de points, ces aspects caractéristiques ont fait place à des dispositions beaucoup plus banales, telles qu'on les rencontre dans les carcinomes les plus divers : travées épithéliomateuses, irrégulièrement ramifiées dans un stroma épaissi, nappes et traînées cellulaires diffuses ; dispositions périthéliales. Les alvéoles pulmonaires se reconnaissent simplement refoulés par places. Les diverses ramifications bronchiques sont généralement refoulées ; mais en quelques points (fig. 23) le revêtement bronchique s'est rompu et a livré passage à de véritables hernies néoplasiques. Les nodules cartilagineux bronchiques résistent plus longtemps à l'envahissement : on en trouve dont le périchondre est resté normal bien qu'entouré par de véritables manchons de cellules néoplasiques (fig. 23).

A l'intérieur des branches de l'artère pulmonaire, nous avons trouvé, en plusieurs points, des embolies néoplasiques, rendant bien compte de l'origine veineuse prédominante ou exclusive de cette métastase.

Ganglions lombaires.

Le seul ganglion que nous ayons pu examiner était complètement envahi par les nodules secondaires ; en un point seulement, nous avons pu retrouver l'architecture normale du ganglion avec ses centres folliculaires et ses sinus. Les figures 17 et 27 montrent des cavités lymphatiques vraies renfermant un embolus néoplasique. Les amas épithéliaux affectent un polymorphisme qui, sans atteindre celui du noyau pulmonaire, est beaucoup plus marqué que dans le rein.

Les cavités intra-épithéliales y sont assez nombreuses, l'une d'entre elles s'offre un revêtement de cellules cubiques et cylindriques dont la régularité l'emporte certainement sur tous les aspects analogues que nous avons pu observer dans la tumeur primitive.

CONCLUSIONS

1° Le paragangliome est moins fréquent que le cortico-surrénalome, et sa malignité est exceptionnelle; nous en apportons le premier cas avec examen histologique;

2° Le paragangliome au début permet, chez le cheval, d'assister à la genèse de cavités intra-épithéliales, d'aspect glandulaire, offrant des dimensions souvent considérables et destinées à évoluer de façon variable : elles représentent des cavités axiales (paraganglion surrénal normal) agrandies et déformées. La multiplicité et la précocité de ces stades évolutifs confirment et complètent les vues de Laguesse sur la valeur des vésicules closes, comme caractère morphologique générale des épithéliums endocrines.

Un autre caractère important est la présence d'amas ou boyaux cellulaires à cytoplasme généralement dense, et à petits noyaux, rappelant les petites cellules chromophobes de l'hypophyse. Ces nids cellulaires plurinucléés représentent une forme de rénovation et de multiplication cellulaire.

La sécrétion holocrine, déjà marquée à l'état normal, en particulier dans la médullaire du cheval, est très fréquente dans la tumeur au début : les noyaux disparaissent en beaucoup de points par pycnose au moment où débute l'excrétion intravacuolaire des grains chromaffines.

Il y aura lieu de vérifier, par des données physiologiques et anatomo-pathologiques, l'adrénalinémie probable dans le paragangliome, au début.

3° L'histogénèse du paragangliome malin et de ses métastases nous a permis de retrouver, avec une grande netteté, les cavités pseudo-glandulaires et les dispositions syncytiales.

Les métastases viscérales paraissent s'effectuer principalement par voie veineuse.

Vu bon à imprimer :
Le Président de la thèse,
A. PRENANT.

Vu,
Pour le Doyen :
L'Assesseur,
G. POUCHET.

Vu et permis d'imprimer,
Pour le vice-recteur de l'Académie de Paris :
L'Inspecteur d'Académie,
ISTRIA.

Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette